M.G./J.C. - 1056

UNIVERSITE DE PARIS

Année 1968

FACULTE DE PHARMACIE

Série U - N° 460

- THESE -

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS

(Mention Pharmacie)

par

Anne-Marie DUPUY-COIN

soutenue le 25 Avril 1968

Titre de la THESE : ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES INCLUSIONS INTRANUCLEAIRES

JURY : MM. PIETTE, Président
DEYSSON, BORY Examinateurs

-oOo-

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549932_0025

G./J.C. - 1056

ERSITE DE PARIS

Année 1968

FACULTE DE PHARMACIE

Série U - N° 460

- THESE -

présentée

A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour l'obtention du titre de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE PARIS
(Mention Pharmacie)

par Anne-Marie DUPUY-COIN

soutenue le 25 Avril 1968

Titre de la THESE : ETUDE ULTRASTRUCTURALE DES INCLUSIONS INTRANUCLEAIRES

JURY : MM. PIETTE, Président
DEYSSON, BORY — Examinateurs

-oOo-

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

-oOo-

MALANGEAU P.	DOYEN,
GUILLOT M.	Assesseur, O +
DELAVEAU P.	Assesseur
RODINEAU L.	Secrétaire Général, +
FERRARI (Mme S.)	Attaché Principal
JEANDEL L.	Attaché
ESPINASSE (Mme M.L)	Attaché
BRENN A.	Attaché, +
JACOB A.	Attaché, +
MUR (Mme A.M)	Attaché
FRIZOL (Melle E.)	Attaché
TRICAN J.	Attaché

PROFESSEURS HONORAIRES

LAUNOY L.	O +,
FLEURY P.	O +,
PICON M.	O +,

.../...

- PROFESSEURS -

JANOT M.-M., O + Membre de l'Institut	Pharmacie Galénique (T)
VALETTE G., O + ...	Pharmacodynamie (T)
PARIS R., +.....	Matière Médicale (T)
GUILLOT M., O + ...	Physique (T)
GAUTIER J.-A., O + ...	Chimie Organique (T)
LAMBIN (Mle S.) + ...	Microbiologie (T)
RAOUL Y., + ...	Physiologie (T)
COURTOIS J., + ...	Chimie Biologique (T)
DOMANGE L., O + ...	Chimie Générale et Minérale (T)
TRUHAUT R., O + ...	Toxicologie (T)
MORETTE A., + ...	Hydrologie (T)
CAVIER R., + ...	Parasitologie (T)
QUEVAUVILLER A., + ...	Hygiène et Education Sanitaire (T)
MOREAU R., + ...	Pharmacie Chimique (T)
GERMAN A., ...	Virologie et Sérologie (T)
PIETTE M., + ...	Biologie Sanguine, Hématologie (T)
MALANGEAU P.....	Chimie Analytique (T)
GIRARD M., + ...	Biochimie Appliquée (T)
DILLEMANN G., ...	Législation, Déontologie et Histologie de la Pharmacie (T)
DEYSSON G., ...	Botanique (T)
MICHEL R.....	Endocrinologie (T)
FLAHAUT J.....	Minérelogie (T)
RENAULT J.....	Chimie Organique (T)
LE HIR A.....	Pharmacie Galénique (T)
BOUDENE C.....	Toxicologie et Hygiène Industrielle (T)
DELAVEAU P.....	Matière Médicale et Séméiologie
LARUELLE P.....	Physique
ROSSIGNOL P.;.....	Pharmacodynamie
MANGEOT A.....	Pharmacie Galénique Industrielle
COHEN Y.....	Pharmacodynamie
RENAULT H.....	Physique
BOURDON R.....	Chimie Analytique
REYNAUD P.....	Pharmacie Chimique

.../...

- P R O F E S S E U R S - (Suite) -

LE MOAN R..... Toxicologie

POISSON J..... Pharmacie Galénique

LECLERC M..... Hématologie.

- MAITRES DE CONFERENCES -

PAOLETTI C..... Toxicologie

DESVIGNES A..... Cryptogamie et Technique Bactériologique

PERCHERON F..... Chimie Biologique

SAVEL J..... Biologie Animale

BORY M..... Microbiologie

MIOCQUE M..... Chimie organique

GUIGNARD J.L..... Botanique Générale

GOUNELLE J.C..... Physiologie

BINET P..... Biologie Animale

COMBET-FARNOUX C..... Chimie Organique

PLAT (Mme M.)..... Législation et Déontologie Pharmaceutique

DELACOUX E..... Pharmacie Chimique

ADOLPHE C..... Physique

GUERNET M..... Chimie analytique et Bromatologie

DIDRY J..... Mathématiques

KHODADAD P..... Chimie Minérale et Minéralogie

PERLES R. (F.F.)..... Chimie Biologique

YONGER J. (F.F.) ..... Chimie Analytique

RIVET J. (F.F.)..... Chimie générale et Minérale

HAZEBROUCQ (F.F.)..... Physique

ETIENNE J. (F.F.)..... Mathématiques

MESTRE J. (F.F.)..... Botanique

BOURRINET P. (F.F.)..... Hygiène Education Sanitaire

SOULEAU Ch. (F.F.)..... Chimie générale et minérale

.../...

- CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES -

AGNERAY J.....	Chimie Biologique
ASTIN C. (F.F.).....	Physique
BLANC (Mme J.).....	Chimie Organique
BARNIER (Mme S.).....	Mathématiques
BESANCON (F.F.).....	Mathématiques
BOURNIQUE (Mle C.) (F.F.).....	Physiologie végétale
BERNARD (Mle J.).....	T.P. Microbiologie 4ème année
BIGET (Mme M.-P.)	Mathématiques
CARLIER A.....	C.E.S. Pharmacie Galénique Industrielle
CENAC (Mme J. (F.F.)	C.E.S. Parasitologie Pharmaceutique et Technique
CHARPENTIER (Mme M).....	Chimie Préparation
CHOIX (Mle M.)	Pharmacie Galénique
CLAIR (Mle G.) (F.F.).....	Essais des Médicaments Végétaux
DAGRON C.....	Chimie Organique
DELCOURT A.....	Botanique
COMPAGNON P. (F.F.).....	Chimie Organique
DAVY J. (Mme) (F.F)	C.E.S. Biochimie
DECAUDIN (Mle M.T.)	Parasitologie
DREUX C.....	C.E.S. Electrochimie Appliquée à l'Analyse.
DUMANT (Mle G.).....	C.E.S. Contrôle des Médicaments (Phisico-Chimie)
DUPONT (Mme C).....	Pharmacodynamie
ETIENNE G.....	Pharmacie Galénique
FLEURY (Mle S.).....	E.D. Chimie Analytique
FOGLIETTI (Mle M.-J.).....	Chimie Biologique
GOURSAT (Mle M.J.) (F.F.).....	Botanique
GAYRAL P. (F.F.).....	T.P. Zoologie
HAMON M.....	Chimie Analytique
HARISPE J. + ...	Chimie Organique
HENRY J.....	Chimie
HUBERT (Mme J.).....	C.E.S. Bactériologie Pharmaceutique et Technique.

.../...

- CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES - (suite)

JUND (Mle Y.).....	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée.
JULIEN R. (F.F.).....	Chimie Minérale lère Année
LAROCHE J.....	Physique
LEBOEUF M. (F.F.).....	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
LEGER (Mme N.).....	Parasitologie
LALEGERIE P. (F.F.).....	C.E.S. Biochimie
LE DUC (Mme Y.).....	T.P. Chimie 4ème Année
LELUC R.....	Microbiologie
LEMONNIER A.....	Chimie Analytique
LEVILLAIN P.....	Chimie Analytique
LIKFORMAN J.....	Physique
LONGEVIALE (Mle M.).....	Botanique
MACCARIO J. (F.F.).....	Mathématiques
MANDEREAU J.....	C.E.S. Pharmacotechnie Chimique et Galénique
MAHUZIER J. (F.F.).....	Chimie Analytique
MARTIN-FRERE H.....	Chimie Générale et Minérale lère Année
MICHELET A. (F.F.).....	Chimie Minérale
MORIN (Mle H.).....	C.E.S. Pharmacodynamie et essais biologiques des Médicaments.
MOULIN P. (F.F.)	Physique
NOTTEGHEM (Mme M.) (F.F.).....	Zoologie
NGUYEN PHU LICH (F.F.).....	C.E.S. Toxicologie et Etudes Sanitaires
PARIS M.....	C.E.S. Analyse Appliquée au Contrôle des Médicaments (Biologie)
PESTIS J.....	Biologie Animale
POULLAIN P.....	C.E.S. Hématologie
PRAT (Mme M.T.).....	Mathématiques
RODIER N. (F.F.).....	Physique
ROLLEN (Mle A.) +,.....	Botanique
ROUSSELET (Mle R.).....	Essais des Drogues Végétales
ROBERT (Mme M.).....	C.E.S. Immunologie Générale et Appliquée.

..../...

- CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES - (suite)

ROUSSELET F..... Biochimie Appliquée

SEILLER (Mme M.) (F.F.)..... Pharmacie Galénique Industrielle

STRUPLER (Mle N.)..... Chimie Générale et Minérale

TRUONG CONG TRIEU ..... Chimie Analytique

TROUPEL (Mme S.) (F.F.)..... Chimie

VIERFOND J.M. (F.F.)..... E.D. Chimie Organique

VILLERS J. (F.F.)..... Physique.

- B I B L I O T H E Q U E -

RUYSSEN (Mle Y.)..... Conservateur en Chef +,

LAVAUD (Mle S.) ..... Conservateur +,

DESGRIPPES (Mme A.)..... Conservateur

BOUVRESSE (Mle A.M.)..... Bibliothécaire

-:-:-:-:-

\+ Légion d'Honneur

O Officier

C Commandeur

A MON MARI

dont l'esprit pratique a su s'accomoder de la recherche
avec toute mon affection

A MA MERE, A MON PERE

dont le dévouement et la sagesse m'ont aidée
à la réalisation de ce travail

Au DOCTEUR Raymond DUPUY, A Marie-Charlotte DUPUY

mes Beaux-Parents
en hommage à leur bonté, leur joie de vivre et leur bon sens ;
qu'ils trouvent ici mon affection filiale

A mes Frères et Soeur

mes Beau-Frère et Belles-Soeurs

de tout coeur

-oOo-

A Monsieur le Professeur PIETTE

qui a bien voulu accepter de présider cette thèse ; qu'il soit ici remercié de sa sollicitude et de sa bienveillance.

A Messieurs les Professeurs DEYSSON et BORY

qui ont eu la bonté de s'intéresser à ce travail ; qu'ils en soient remerciés.

-oOo-

A Monsieur le Professeur DELARUE
Professeur d'Anatomie Pathologique
à la Faculté de Médecine de Paris

qui a bien voulu m'intégrer à la remarquable activité de sa Chaire ; qu'il soit remercié pour l'intérêt qu'il porte à mon travail.

-oOo-

A Michel BOUTEILLE

sans qui je n'aurais pas connu la joie de la recherche. Il m'a appris avec patience et compétence la microscopie électronique. Il a dirigé mes pas au début de ce travail ; qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Robert KALIFAT

Son enthousiasme et son amitié m'ont aidée tout le long de l'élaboration de cette thèse.

A Monsieur LAZAR

qui a bien voulu exploiter les résultats de ce travail sur le plan statistique.

-oOo-

A Mesdames BON
DUPERY
PERON
A Messieurs WOLF
TASSI

avec mes remerciements.

A celles de la Sous-Colle P

Mesdames Ghislaine BOUTEILLE
Anne-Michèle OLIVIER
Marie-Noëlle SICARD
Marthe MARTINEZ
Zette CHALCHAT
Evelyne de LAGAUSIE
Elvira DRUET

-oOo-

- S O M M A I R E -

- Pages -

1.- INTRODUCTION 1

2.- MATERIEL 2

3.- METHODES 2

4.- RESULTATS 2

4,1 - Aspects morphologiques des corps nucléaires 2

4,2 - Types d'inclusions observés dans l'épididyme du chien 5

4,3 - Types d'inclusions observés dans la sarcoïdose 5

4,4 - Dénombrement des corps nucléaires dans le noyau 6

5.- DISCUSSION 6

5,1 - Sur les différents types morphologiques des corps nucléaires 6

5,11 - Essai de classification des corps nucléaires 6

5,12 - Particularités morphologiques des corps nucléaires permettant de discuter leur origine nucléaire ou cytoplasmique dans l'épididyme du chien 7

5,2 - Dénombrement des corps nucléaires dans le noyau 10

5,3 - Sur les différents tissus où l'on observe des corps nucléaires 12

5,31 - Répartition des corps nucléaires dans les tissus normaux 12

5,32 - Répartition des corps nucléaires dans les tissus pathologiques 12

5,33 - En ce qui concerne la répartition des corpuscules globuleux dans les tissus pathologiques 14

5,4 - Sur les études chimiques effectuées sur les corps nucléaires 14

5,41 - En ce qui concerne les corps nucléaires filamenteux et granulaires 14

5,42 - En ce qui concerne les corpuscules globuleux 15

.../...

SOMMAIRE (suite)

5,5 - Sur la signification physiologique des corps nucléaires.... 16

5,51 - Caractère normal ou pathologique de ces inclusions.. 16

5,52 - Rôle physiologique éventuel de ces inclusions 16

5,53 - Rapport avec le nucléole 17

5,54 - Rapports avec les virus 17

5,55 - Relations avec les chromosomes 18

5,56 - Le corps nucléaire en tant que signe de dégénérescence cellulaire 18

5,6 - A propos des autres inclusions intranucléaires 19

5,61 - Les inclusions éosinophiles 19

5,62 - Autres inclusions intranucléaires 21

6.- CONCLUSION ET RESUME - 22

7.- ANNEXES - Philippe LAZAR - Etude statistique

8.- BIBLIOGRAPHIE -

-oOo-

1.- INTRODUCTION -

En 1959, R. DOURMASHKIN et W. BERNHARD (54), examinant 12 cas de Molluscum contagiosum, tumeur bénigne de la peau, ont observé dans le noyau des cellules tumorales des corps très denses, de tailles et de formes irrégulières, entourés parfois de fins filaments visibles à fort grossissement. Ils les ont appelés corps nucléaires. Des inclusions intranucléaires semblables avaient déjà été notées en 1957 par F. TAKAKI, T.SUZUKI et coll. (210) et étaient interprétées par ces auteurs comme : de petits agrégats de substance nucléaire".

Ces inclusions ont été décrites en 1960 par G. de THE, M. RIVIERE et W. BERNHARD (215) et par N. HINGLAIS GUILLAUD, R. MORICARD et W. BERNHARD en 1961 (97). Depuis, elles ont été trouvées dans diverses cellules normales et pathologiques. Elles ont été dénommées "Nuclear bodies" par A.F. WEBER et S.P. FROMMES (229) et plus récemment "Sphaeridion" par D.W. BÜTTNER et E. HORSTMANN (39). Enfin, ces corps nucléaires ont été étudiés et classés par M. BOUTEILLE, S.R. KALIFAT et J. DELARUE (25).

Dans l'état actuel des connaissances, les inclusions intranucléaires se présentent sous différents aspects. On a décrit des inclusions éosinophiles, tubulaires, tubulofibrillaires, annulaires, en empreintes digitales, cristalloïdes, des microtubules intranucléaires, des fibrilles intranucléaires.

En fait, les inclusions désignées sous le nom de corps nucléaires sont, de loin, les plus fréquemment observées et font l'objet de ce travail. A cet effet nous avons étudié des tissus normaux et des tissus pathologiques où les inclusions sont particulièrement fréquentes : prélèvements cutanés et ganglionnaires de la maladie de BESNIER-BOECK-SCHAUMANN et prélèvements d'épididymes de chiens, où, de plus, des inclusions d'un type particulier sont également visibles.

Nous avons essayé en premier lieu par une revue bibliographique générale de rassembler toutes les données acquises concernant l'origine, le rôle et la nature des corps nucléaires.

Nous nous proposons dans ce travail de comparer nos résultats à ceux de cette consultation des travaux antérieurs afin d'établir une classification des corps nucléaires du point de vue morphologique et de les démontrer dans le noyau à l'aide de méthodes statistiques pour déterminer s'il s'agit ou non d'un organite constant.

.../...

2.- MATERIEL -

L'étude du corps nucléaire a été entreprise dans deux domaines :

- A l'état normal sur des prélèvements de la tête de l'épididyme de deux chiens.

- A l'état pathologique sur des biopsies ganglionnaires et cutanées pratiquées chez trois malades atteints de sarcoïdose. Les échantillons ont été fixés immédiatement après l'excision et soumis au traitement que nous décrivons ci-après sous le titre "Méthodes".

3.- METHODES -

3,1 - Fixation - Il s'agit d'une double fixation :

a) - fixation d'une durée de 30 minutes dans une solution de glutaraldéhyde à 25 % tamponnée (tampon de SORENSEN) ;

b) - rinçage dans ce même tampon ;

c) - fixation pendant une heure dans le tétroxyde d'osmium.

3,2 - Inclusion - Elle fut effectuée dans la résine époxy (Epon 812) selon la méthode de LUFT (1961).

3,3 - Coupes - Sur chaque bloc furent pratiquées des coupes semi-fines et des coupes ultrafines. Ces coupes furent faites à l'aide d'un ultramicrotome Porter-Blum avec couteau de verre et recueillies sur des treillis enduits de Formvar.

3,4 - Coloration -

- des coupes semi-fines : par le nitrate d'argent.
- des coupes ultra-fines : celles-ci subirent la "double coloration", c'est-à-dire furent passées successivement dans l'acétate d'uranyle tamponné (tampon de Michaelis) - pH = 5, pendant une heure, puis dans le citrate de plomb Reynolds pendant 10 minutes.

3,5 - Examen - Les coupes furent examinées au microscope électronique Siemens Elmiskop 1.

4.- RESULTATS -

4,1 - Aspects morphologiques des corps nucléaires -

Dans les tissus examinés, normaux (épididymes de chiens) et pathologiques (sarcoïdoses), nous avons retrouvé les types d'inclusions suivants :

.../...

- Premier type (fig. 1) - Ce sont de petites taches grisâtres, homogènes ou granuleuses, parfois microfilamenteuses, de 0,5 µ en moyenne. Elles sont séparées du nucléoplasme par un hâlo clair d'importance très variable. Les inclusions de ce type sont les plus répandues. On en trouve fréquemment plusieurs par noyau. Il est possible d'en observer 1 à 5 sur une même coupe.

- Deuxième type (fig. 2) - Dans ce type les inclusions présentent une structure mieux définie, formée de microfilaments d'épaisseur variable enroulés concentriquement en bulbes d'oignon. Leur taille est un peu supérieure 0,8 µ en moyenne avec des variations assez importantes d'un cas à l'autre. Les microfilaments présentent une épaisseur pouvant aller de 50 à 80 Å. Ces inclusions ne possèdent pas de granules centraux. Leur fréquence est inférieure à celle des inclusions du premier type mais supérieure à celle des troisième et quatrième types. Elles sont également simples ou multiples. On peut en observer jusqu'à deux ou trois sur une seule coupe.

- Troisième type (fig. 3) - Les inclusions de ce type présentent un aspect plus complexe. La zone microfilamenteuse forme alors une sorte de capsule dont le centre est occupé par un matériel granulaire dense et osmiophile . L'ensemble est séparé du nucléoplasme par un halo clair. Ces inclusions mesurent, comme celle du deuxième type, 0,8 µ en moyenne. Les microfilaments qui constituent la capsule sont plus ou moins bien définis et leur diamètre est d'environ 60 à 80 Å. Les granules sont de taille irrégulière et mesurent souvent de 200 à 250 Å. Ce type d'inclusion, plus différencié, est aussi plus rare que les deux précédents ; il voisine très souvent dans un noyau donné, avec des inclusions du premier et du second types.

- Quatrième type (fig. 4) - Les inclusions sont ici constituées par une capsule microfilamenteuse semblable à celle des inclusions du troisième type. Cette capsule contient un amas central de très grande dimension constitué de nombreux granules osmiophiles, de taille assez irrégulière : 200 à 300 Å environ.

  L'aspect général des inclusions du quatrième type est donc voisin de celui des inclusions du troisième type, mais la taille des granules est plus régulière, leur nombre plus élevé et l'inclusion elle-même est d'une dimension habituellement très supérieure bien qu'extrêmement variable : entre 0,8 µ et 1,8 µ environ. Ces inclusions sont beaucoup plus rares que celles des types précédents.

- Cinquième type - Sur les coupes d'épididyme de chien, nous avons constaté la présence d'inclusions correspondant aux types précédents. Mais nous y avons également trouvé des organites intranucléaires différents et très particuliers, situés dans les cellules cylindriques.

  Il s'agit de corpuscules homogènes arrondis, très denses aux électrons et très osmiophiles (fig. 5). Ces corpuscules globulaires sont inclus dans des vacuoles. Le bord vacuolaire apparaît souvent cerné par une zone de condensation de la chromatine et parfois par

.../...

- LEGENDE DES FIGURES -

Fig. 1 - Premier type de corps nucléaire - Petite tache grisâtre, homogène, séparée du nucléoplasme par un halo clair - NB : corps nucléaire, N : noyau.

Fig. 2 - Deuxième type de corps nucléaire - Aspect microfilamenteux et enroulé en "bulbe d'oignon".

Fig. 3 - Troisième type de corps nucléaire - La zone microfilamenteuse forme une sorte de capsule dont le centre est occupé par un matériel granulaire dense et osmiophile.

Fig. 4 - Quatrième type de corps nucléaire - On observe une capsule microfilamenteuse contenant un amas central de très grande dimension constitué de nombreux granules osmiophiles.

Fig. 5 - Cinquième type de corps nucléaire - Globules homogènes arrondis, denses aux électrons et très osmiophiles. Ces corpuscules sont situés dans une vacuole. Globule : GL.

Fig. 6 - 1) Une inclusion d'aspect filamenteux globuleux (flèche)
2) Deux globules siégeant directement dans le nucléoplasme sans vacuoles visibles (double flèche).
3) Une vacuole contenant plusieurs globules de tailles différentes (triple flèche).

Fig. 7 - Noyau de cellules épididymaires contenant quatre inclusions formées de globules de tailles différentes situés dans des vacuoles.

Fig. 8 - Noyau de cellules épididymaires. Ici les inclusions contiennent un matériel floconneux (FL) peu osmiophile. Les corpuscules globulaires sont petits et peu nombreux.

Fig. 9 - Noyau d'une cellule de l'épididyme contenant trois inclusions de type 2 dont deux sont accolées (flèches).

Fig.10 - On observe deux inclusions :
1) Inclusion globulaire isolée dans le nucléoplasme.
2) Inclusion vacuolaire contenant de nombreux petits globules. La chromatine (CH) est d'aspect marginal.

Fig.11 - Dans cette cellule de l'épididyme l'inclusion emplit la majeure partie du noyau. Un globule de taille nettement supérieure aux autres empiéte sur la chromatine.

Fig.12 - Le noyau de cette cellule épididymaire montre des vacuoles à globules unique ou multiples et de tailles différentes.

.../...

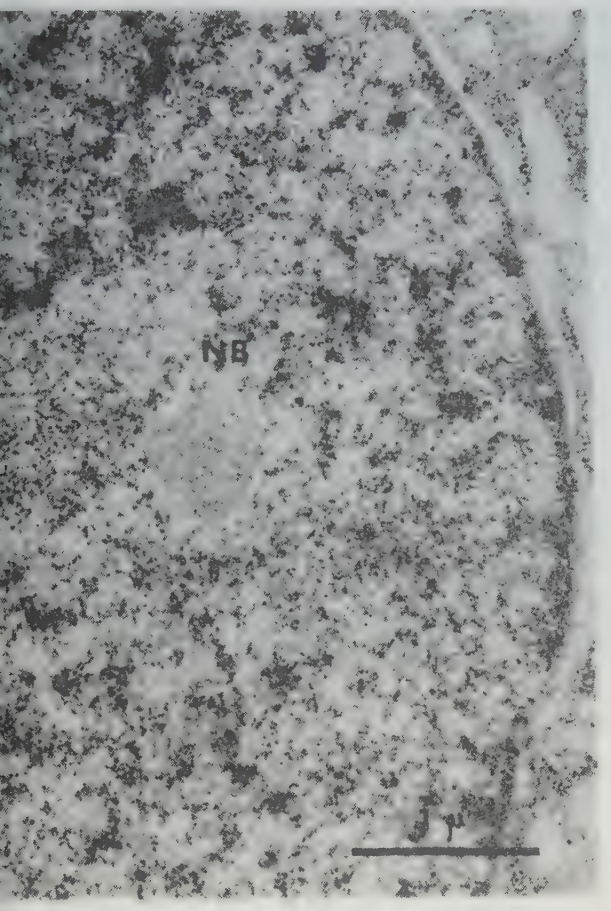
Fig.13 - Dans ce noyau les globules font irruption hors de la vacuole de l'inclusion et s'éparpillent dans le noyau accompagné d'un matériel floconneux.

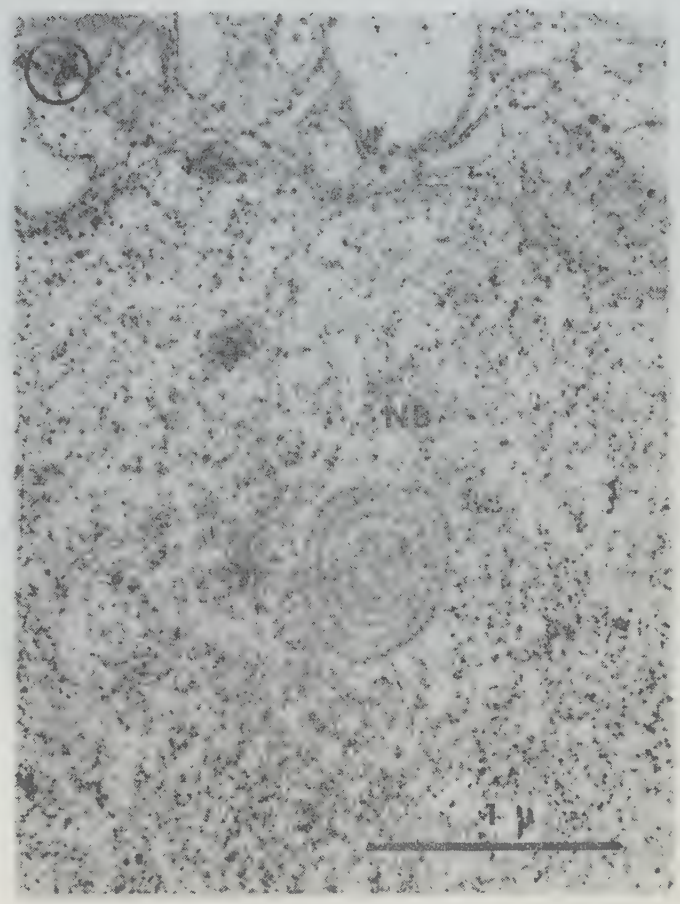
Fig.14 - Les globules et le matériel floconneux avoisinant sont disséminés dans le noyau. On ne reconnaît plus de vacuoles.

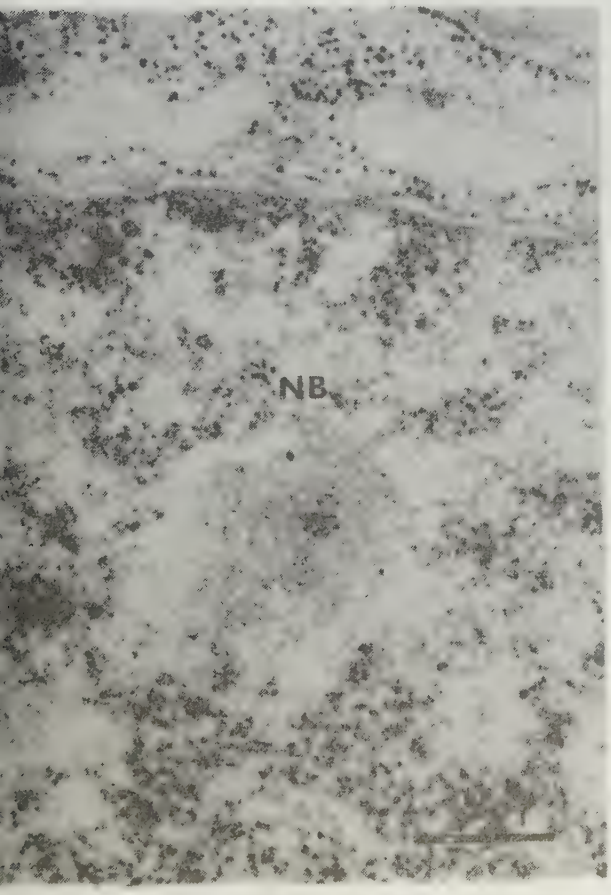
Fig.15 - Deux inclusions à matériel floconneux avoisinent une inclusion d'origine cytoplasmique reconnaissable à son enroulement d'ergastoplasme riche en ribosomes.

Fig.16 - Inclusion formée de l'accumulation de plusieurs vacuoles contenant un ou plusieurs globules. Présence entre ces vacuoles et tout autour d'ergoplasme et de ribosomes.

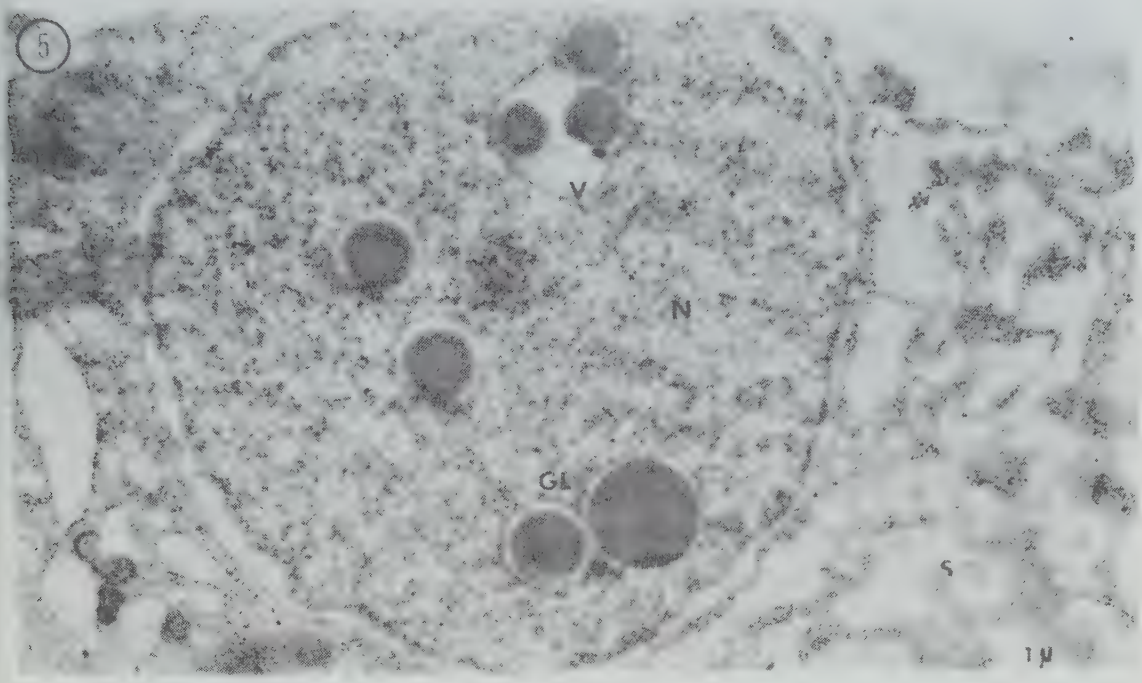
-:-:-:-:-

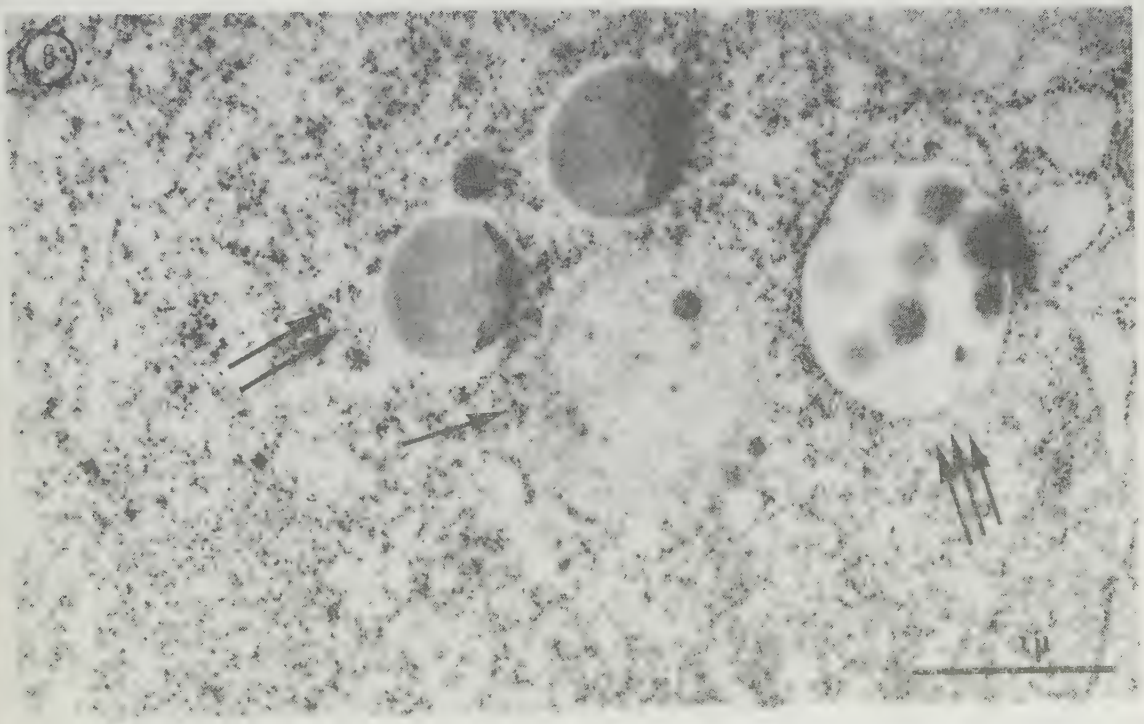

NB
1 μ

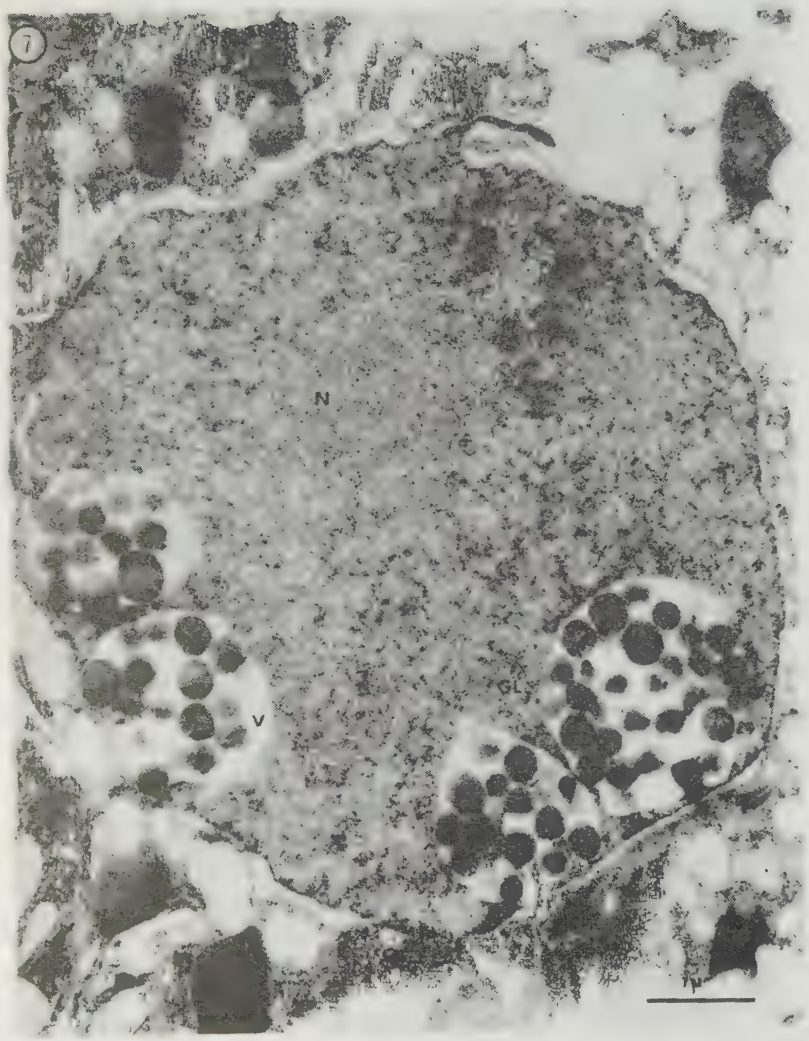

NB
1 μ

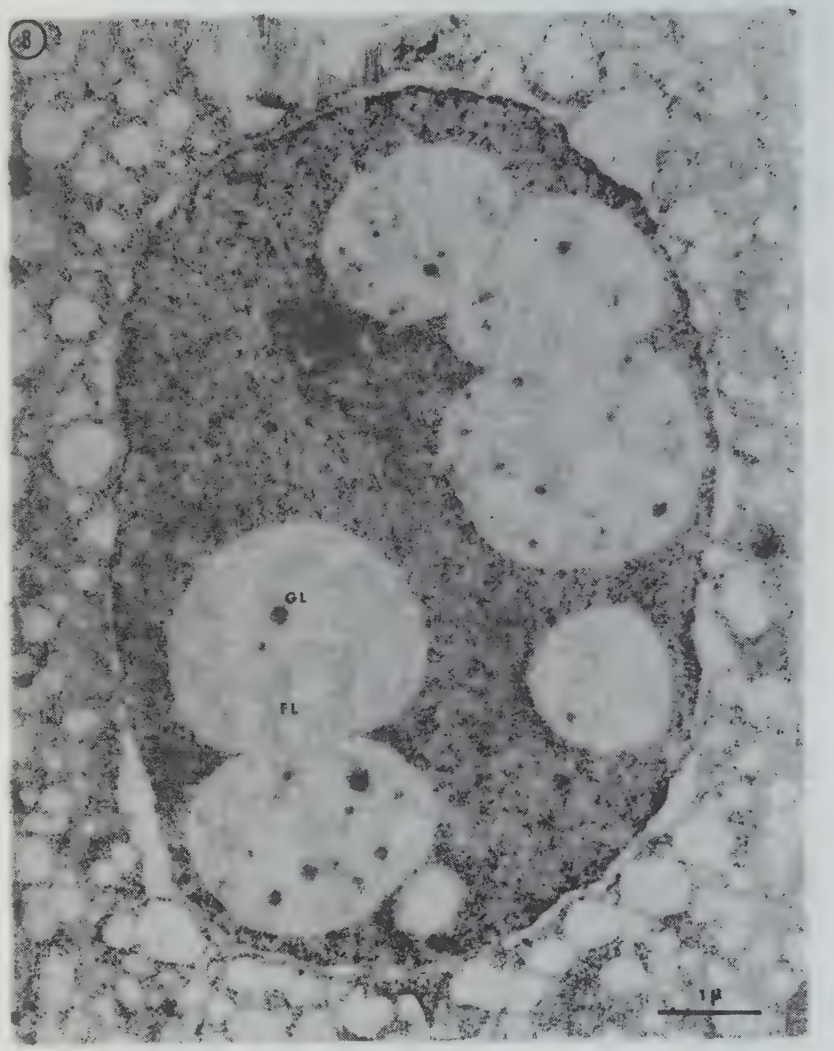

NB

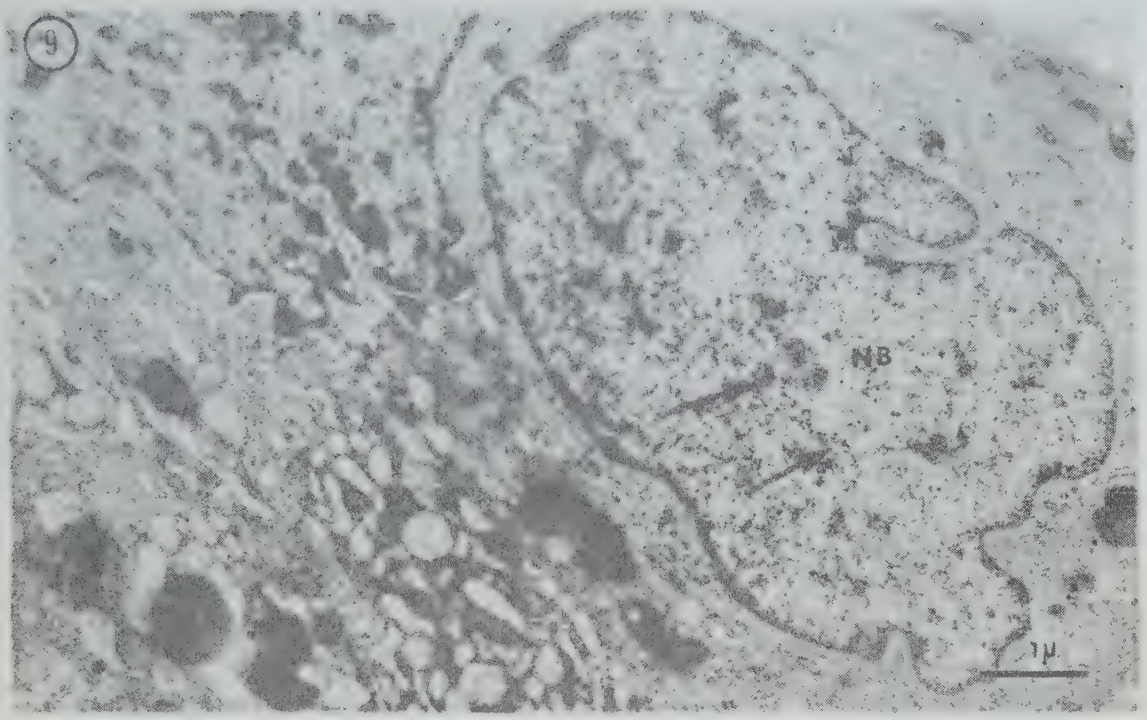
4

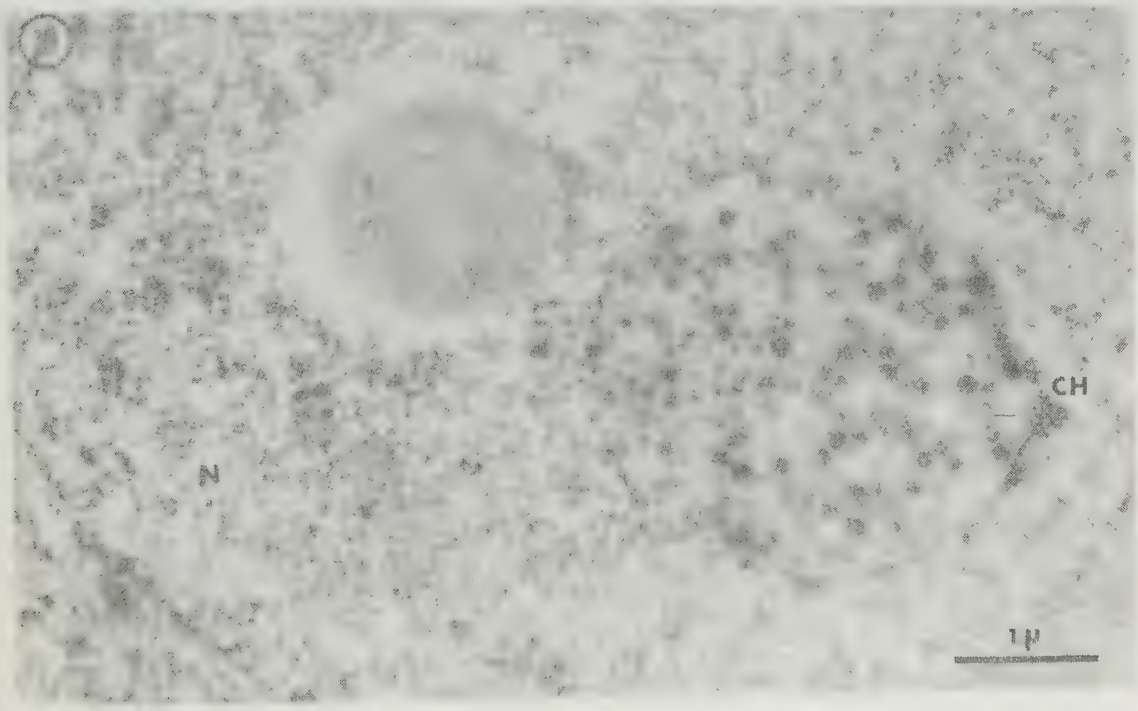

5
V
N
Gl
S
1μ

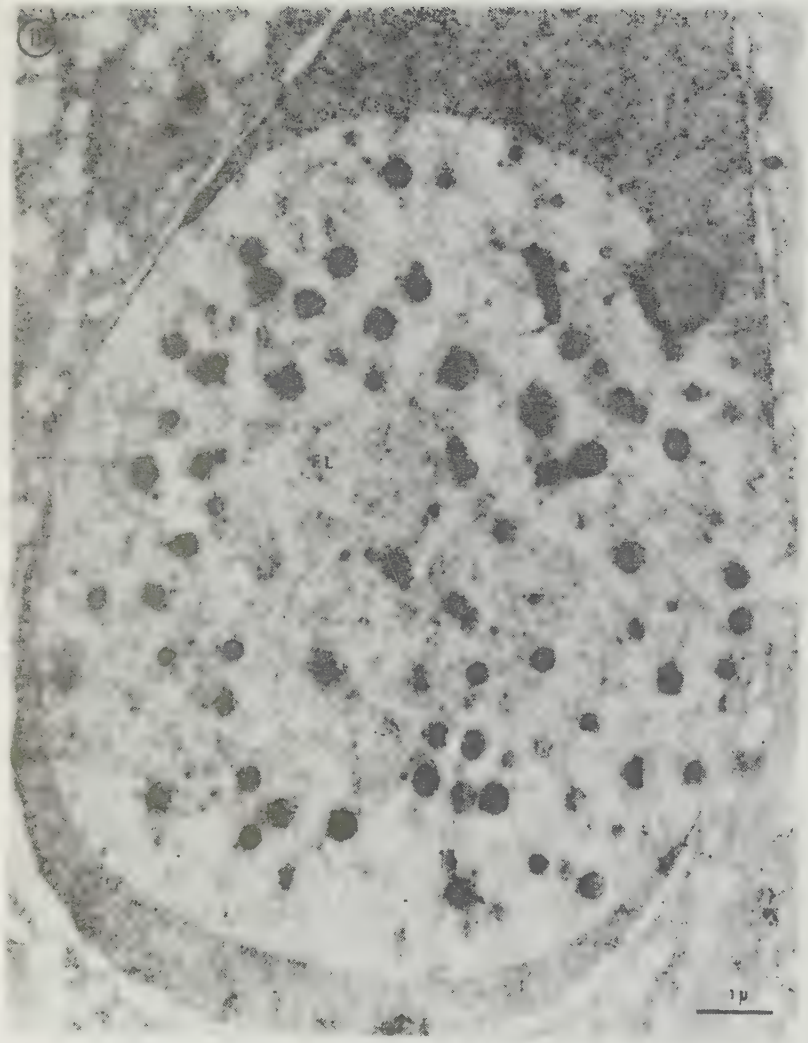

8a
1μ

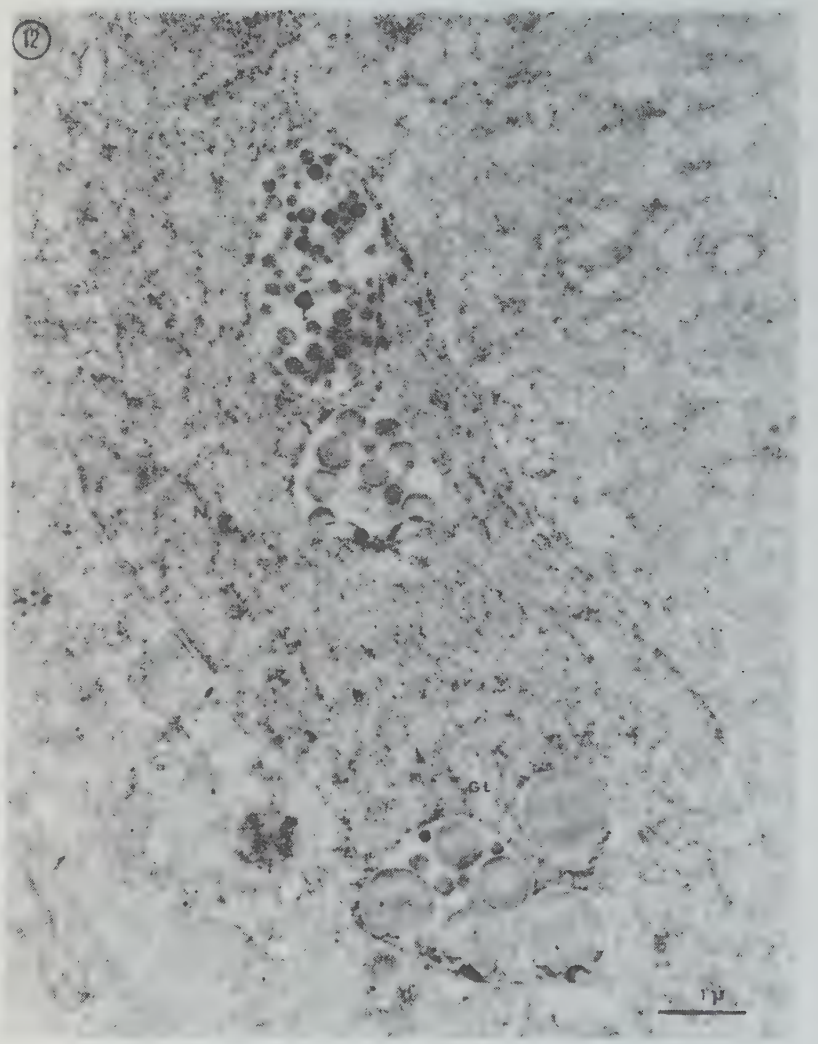

7
N
V
GL
1μ

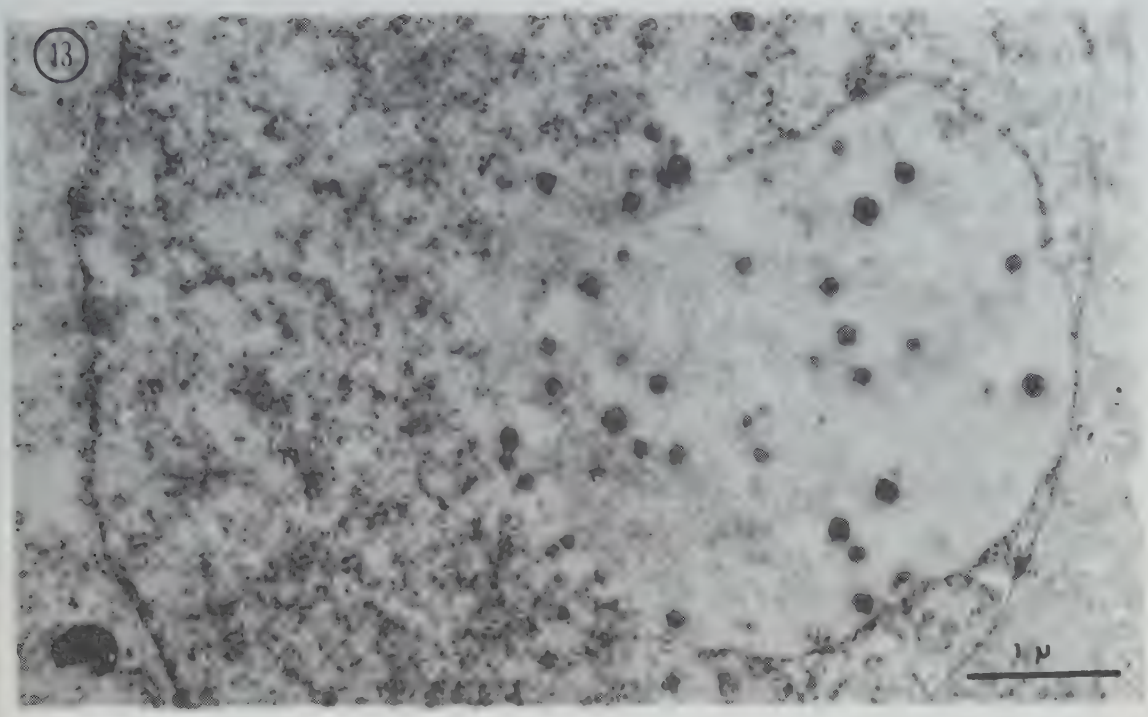

8
GL
FL
1μ

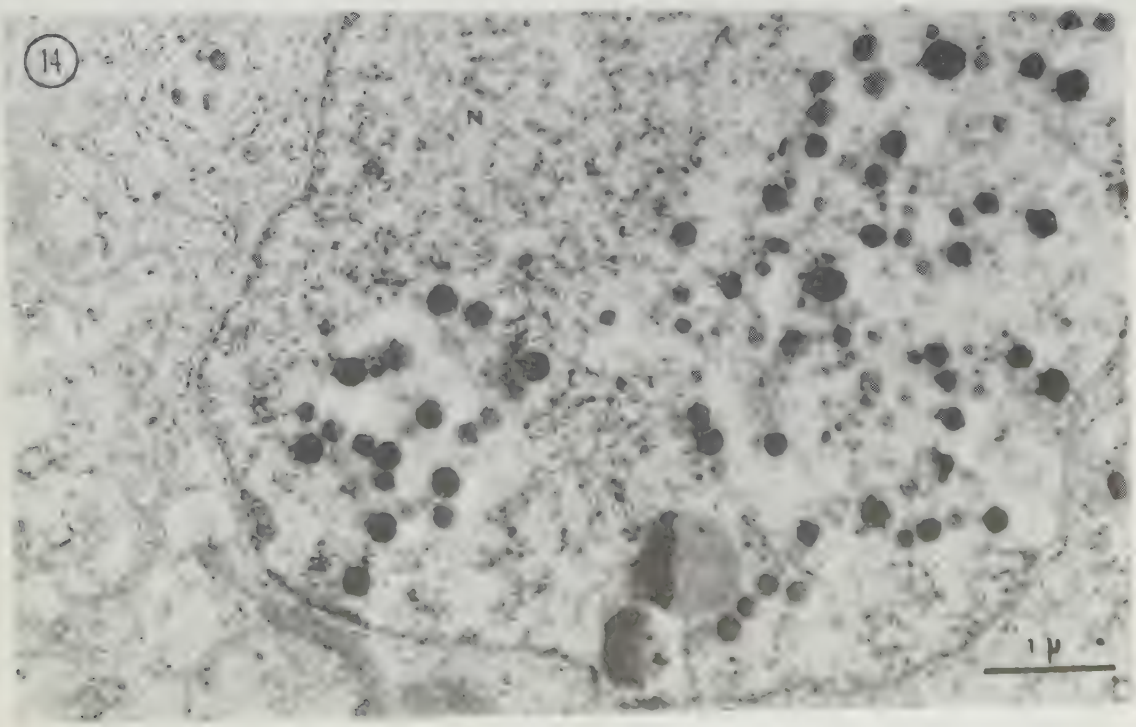

9
NB
1μ


CH
N
1μ

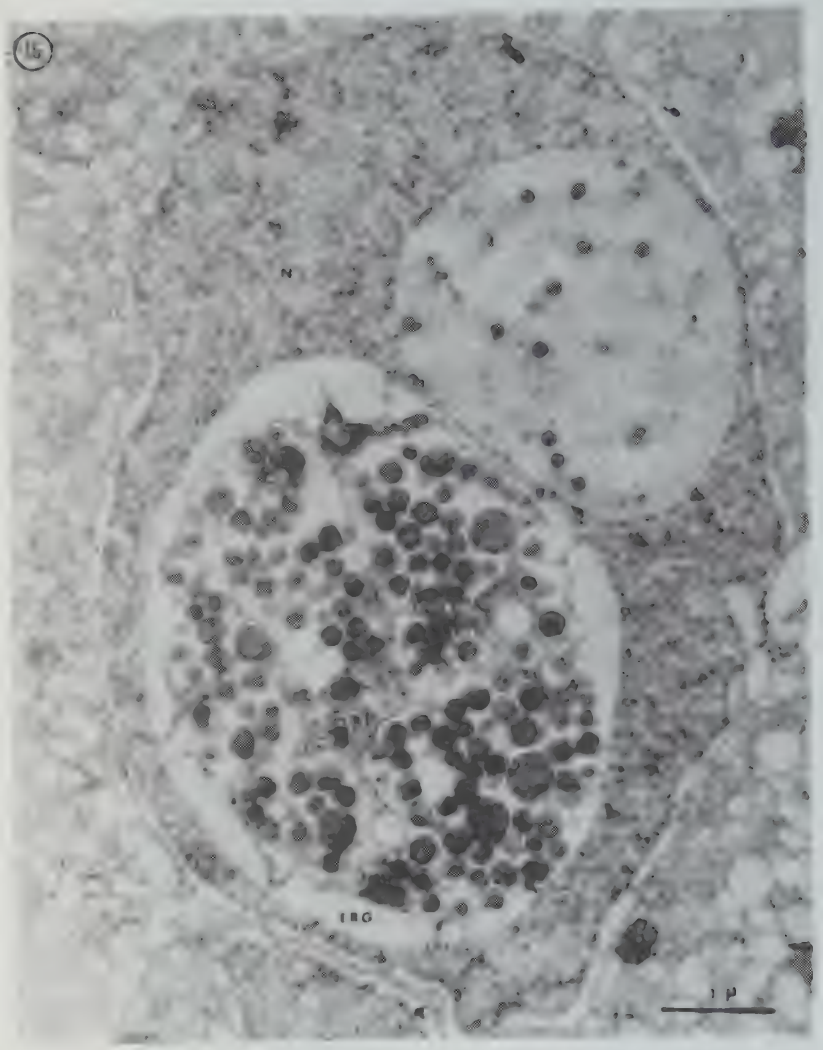

11
GL
1μ

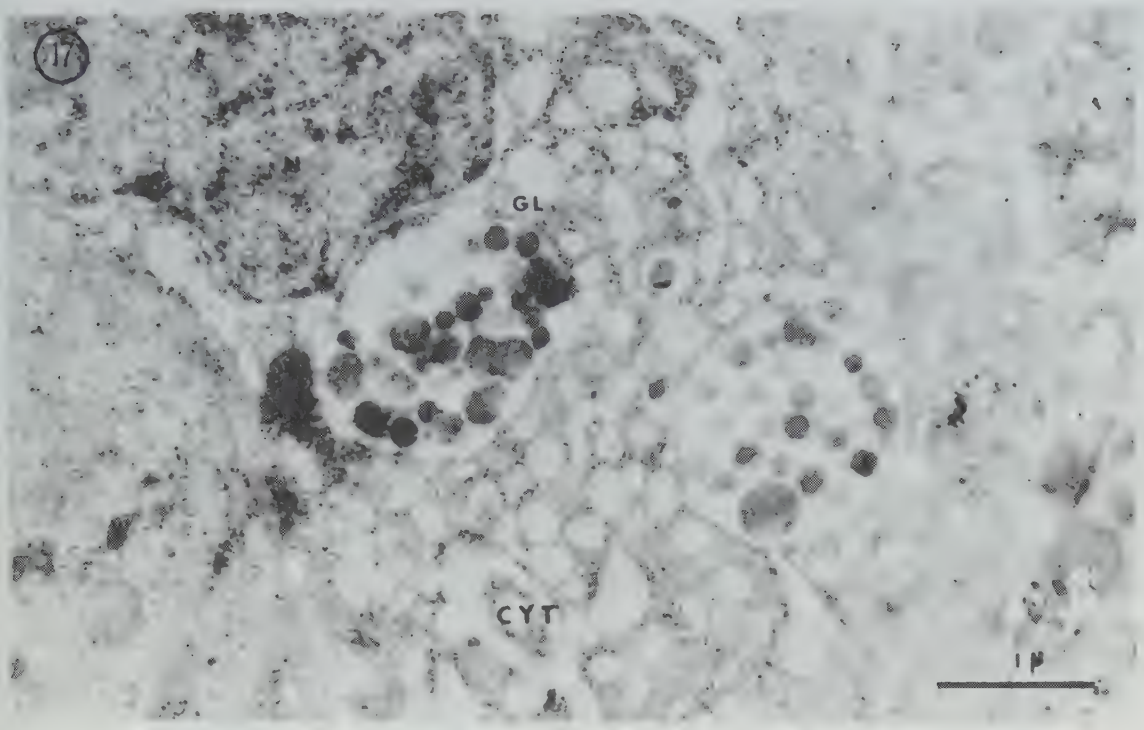

12
N
GL
1μ

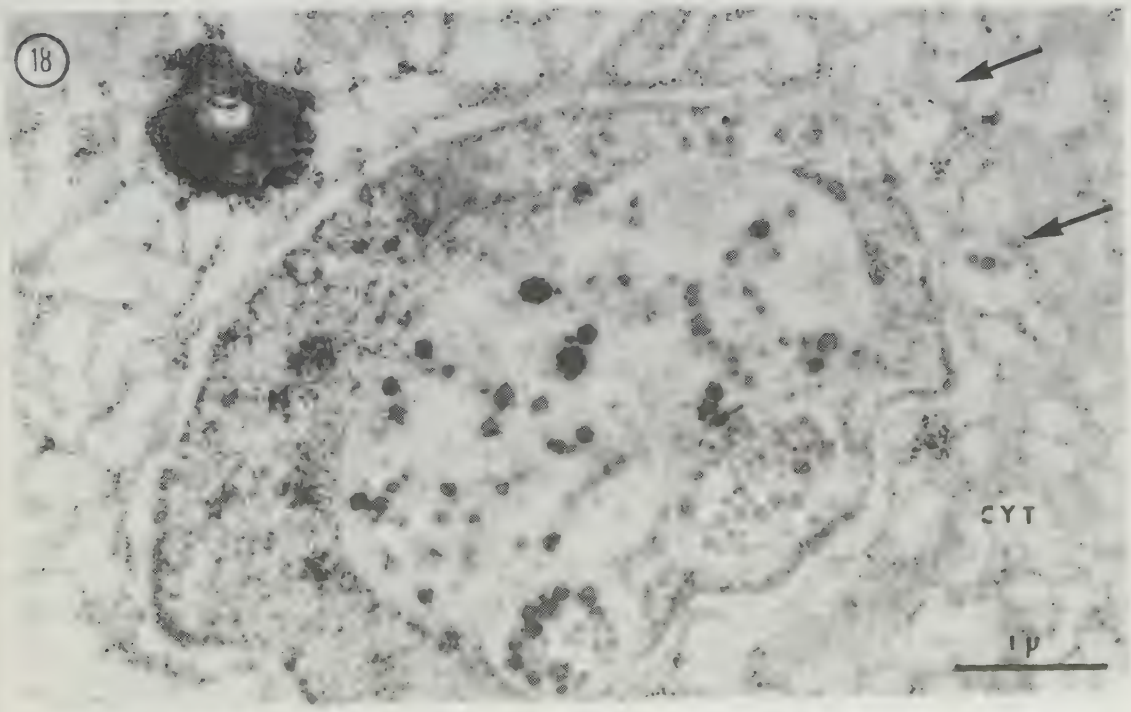

13
1 μ

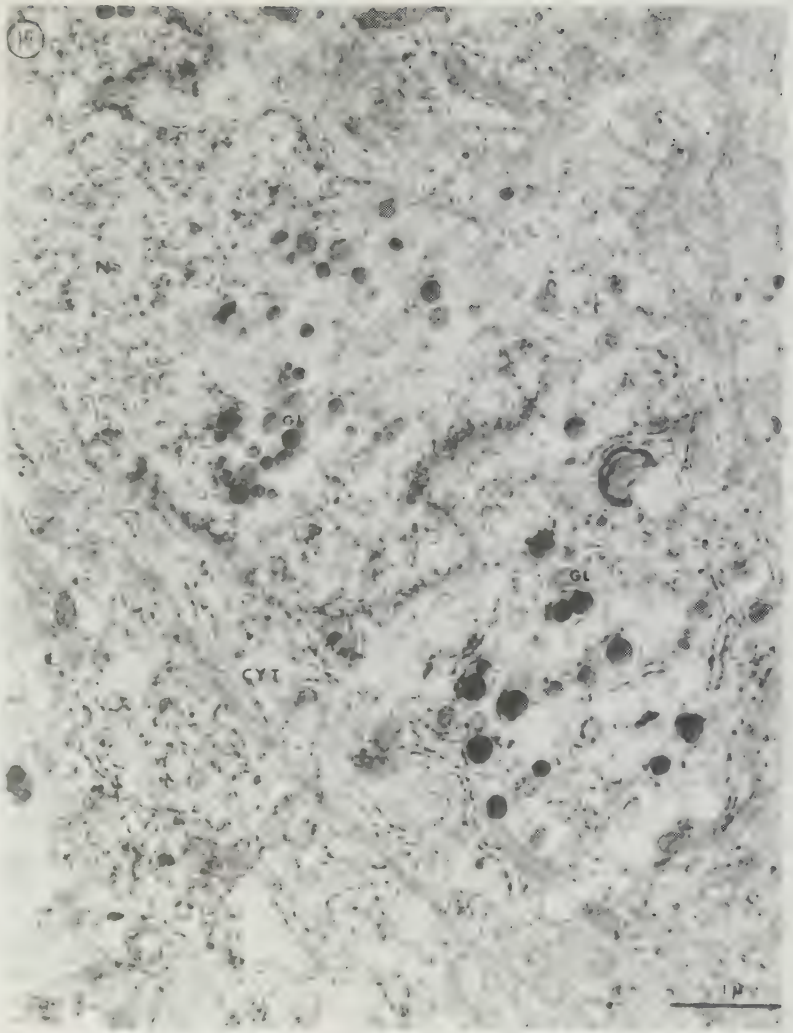

14
N
1 μ

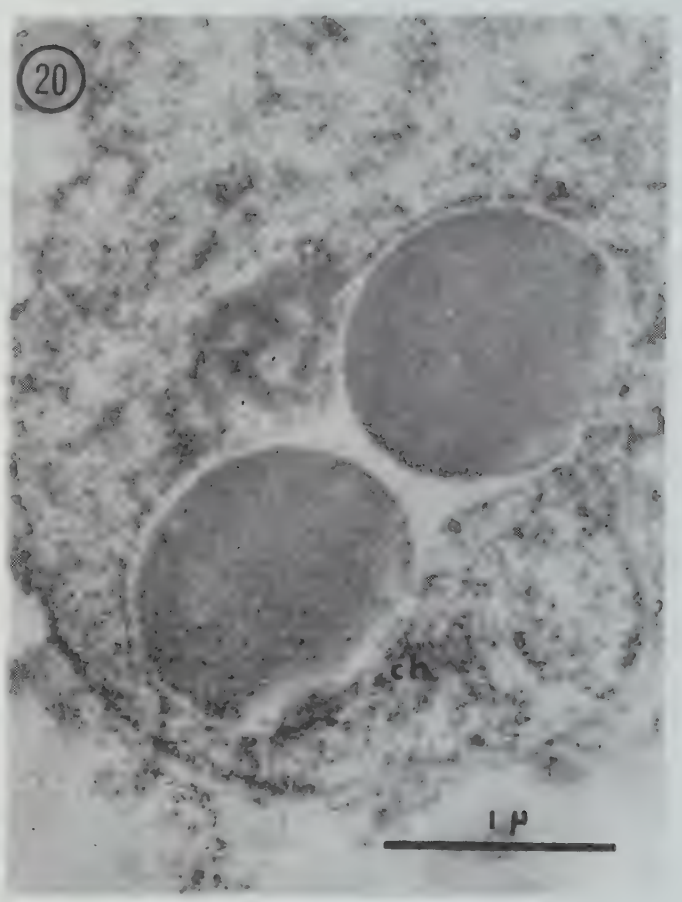
15
IBG

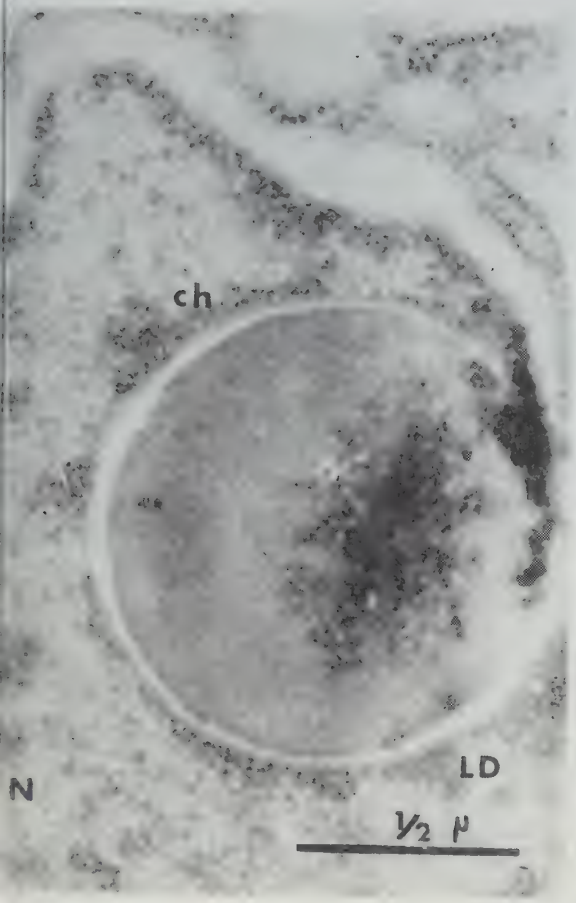

16
IBG
1 μ

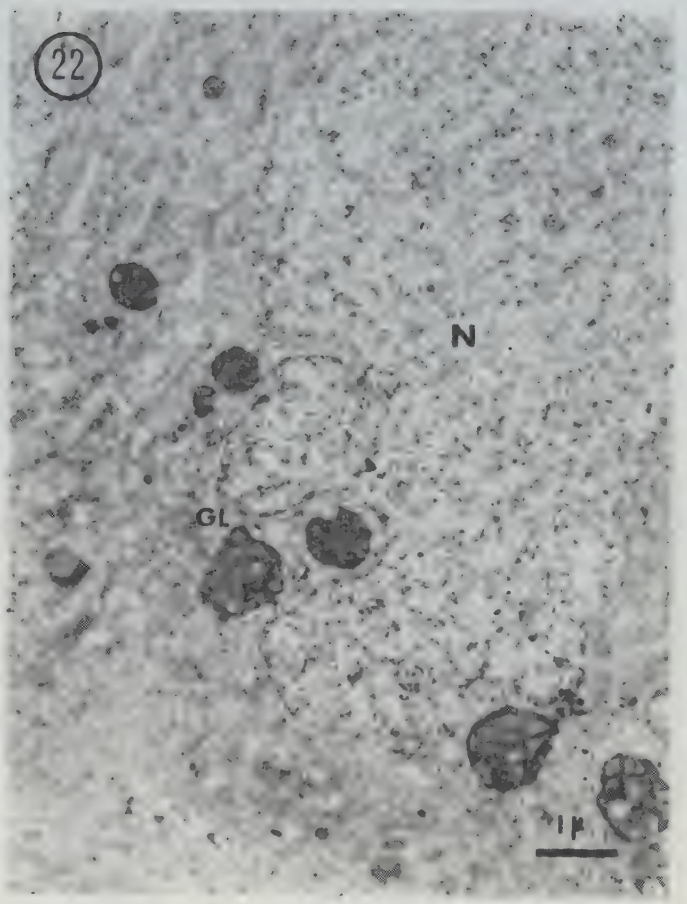

17
GL
CYT
1μ

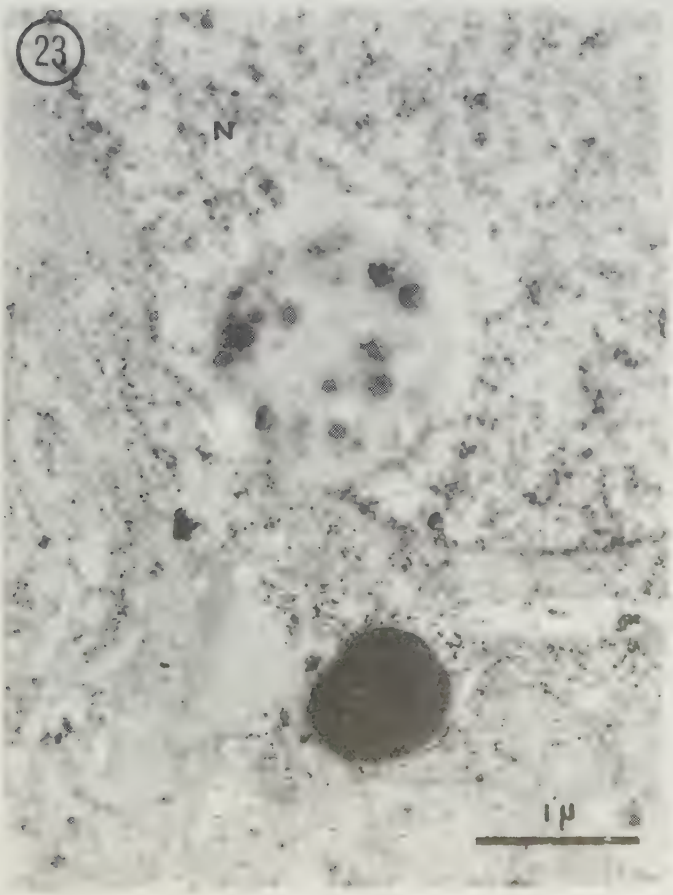

18
CYT
1μ


19
N
GL
GL
CYT
1μ


20
ch
1 μ


ch
N
LD
½ μ


22
N
GL
1 μ


23
N
1 μ

la lamelle dense périnucléaire (fig.21). La chromatine, au voisinage de la lamelle dense, présente un aspect en chapelet caractéristique (fig.21). Il est fréquent d'observer un ou plusieurs de ces corpuscules sphériques à l'intérieur des vacuoles séparées dans un même noyau. Les globules ont des tailles différentes (de 0,05 à 1,3 µ) pouvant d'ailleurs varier d'une inclusion à l'autre (fig.10 et fig.12).

Dans certaines inclusions les vacuoles contiennent un matériel floconneux peu osmiophiles (fig.8). Dans ce cas les corpuscules globulaires apparaissent plus petits et moins nombreux. Parfois les corpuscules siègent directement dans le nucléoplasme sans que des vacuoles soient visibles. Ailleurs, l'inclusion prend un aspect filamenteux globuleux associant les deux structures (fig.6). Il n'est pas rare dans un même noyau de rencontrer des inclusions de types différents (fig.6).

La taille des inclusions est parfois telle que celles-ci occupent presque la totalité du noyau (Fig.11). Dans l'inclusion de la fig.11 on voit un globule de dimension nettement supérieure aux autres qui empiète sur la chromatine périphérique. Parfois les corpuscules font irruption hors de la vacuole de l'inclusion et s'éparpillent dans le noyau, accompagnés d'une certaine quantité de matériel floconneux (fig.13). Il est même possible de ne plus reconnaître de vacuoles, les corpuscules et le matériel floconneux avoisinant étant alors disséminés dans le noyau (fig.14).

Dans toutes les constatations précédentes, il s'agissait de structures manifestement intra-nucléaires. Il n'en va pas toujours ainsi. Par exemple sur la fig.15, deux inclusions à matériel floconneux avoisinent une autre inclusion d'origine cytoplasmique, où l'on reconnaît un enroulement d'ergastoplasme présentant à sa surface des ribosomes.

Dans certains noyaux nous avons observé une inclusion très particulière par son volume et sa structure (fig.16). Elle semble faite de l'accumulation de plusieurs inclusions, les unes, complexes, comprenant dans une même vacuole plusieurs corpuscules, les autres, simples, réduites à un seul corpuscule dont nous avons donné plus haut la description (cf.fig.5 et 7). Tout autour de cet agglomérat d'inclusions et entre ces dernières on peut remarquer de l'ergastoplasme et des ribosomes.

Des formations identiques à celles que nous avons jusqu'à présent rencontrées dans le noyau peuvent se voir également dans le cytoplasme. Ainsi nous avons observé des inclusions constituées de globules de dimensions différentes entourés d'un matériel floconneux, d'un type très semblable à celui qui vient d'être décrit dans le noyau, mais situées dans le cytoplasme (fig.17). Si l'on examine de près ces inclusions, on remarque qu'elles sont contenues dans des cavités dont le bord présente un chapelet de ribosomes, comme si ces inclusions étaient à l'intérieur de sacs ergastoplasmique dilatés. En

.../...

outre, entre ces inclusions multiples se trouvent des corpuscules isolés également situés dans des vacuoles ergastoplasmiques. A l'appui de ces constatations, d'autres coupes nous montrent dans le cytoplasme des organites apparemment identiques à ceux que l'on voit dans le noyau de la même cellule (fig.18 et 19).

D'autre part, la membrane nucléaire de certaines cellules décrit des méandres qui délimitent des espaces cytoplasmiques paraissant s'invaginer dans le noyau et qui sont le siège de corpuscules correspondant tout à fait à ceux des inclusions (fig.22).

4,2 - Types d'inclusions observés dans l'épididyme de chien -

Dans ce tissu, nous avons rencontré surtout le premier et le second types, beaucoup plus rarement le troisième et exceptionnellement le quatrième.

Ces corps nucléaires se trouvent surtout dans les noyaux des cellules basales. Les premier et second types sont également très fréquents dans les cellules conjonctives de l'épididyme. Dans quelques cas la coupe fait apparaître deux et même trois inclusions dans le même noyau, soit très éloignées les unes des autres, soit accolées. Quant au cinquième type, il a été observé exclusivement dans l'épididyme.

Enfin, nous avons observé, dans des noyaux de cellules voisines, des inclusions filamenteuses du deuxième type. Ces mêmes noyaux ont été retrouvés quelques coupes plus loin mais certains d'entre eux contenaient des inclusions comportant en leur centre des granules, c'est-à-dire correspondant à la description du troisième type. Dans d'autres noyaux, l'inclusion était encore du deuxième type. Fait important, ces inclusions avaient un siège dans le noyau exactement identique à celui des inclusions du deuxième type constatées lors de l'étude des premières coupes ; on peut en conclure qu'il s'agit des mêmes. Ainsi serait démontré que les inclusions filamenteuses du deuxième type et les inclusions granulaires du troisième type ne seraient qu'un seul et même organite dont la section donne un aspect différent selon le niveau auquel elle est pratiquée. Il est cependant impossible d'affirmer que toutes les inclusions filamenteuses ne représentent que l'extrémité d'inclusions complexes contenant en leur centre des granulations. De toute façon, on peut supposer que le deuxième et le troisième types correspondent souvent à des niveaux différents d'un même organite.

4,3 - Types d'inclusions observés dans la sarcoïdose -

Les inclusions des premier, deuxième, troisième et quatrième types étaient très abondantes, à la fois dans les cellules épithélioïdes et les cellules géantes. Mais nous les avons également vues dans les cellules du système réticulo-endothélial et, plus particulièrement, dans les cellules endothéliales.

.../...

4,4 - Dénombrement des corps nucléaires dans le noyau -

Nous avons étudié la répartition et le nombre des inclusions nucléaires dans l'épididyme du chien et dans des prélèvements ganglionnaires et cutanés chez des malades atteints de sarcoïdose. La méthode utilisée a consisté à dénombrer les inclusions nucléaires visibles sur des coupes de noyaux pris au hasard, et à mesurer le diamètre de chacune d'elles ainsi que le diamètre de la coupe du noyau qui la contient (épididymes cf. tableaux I à X, Sarcoïdoses cf. tableaux XI à XV).

Il est possible de déterminer à partir de ces éléments le diamètre moyen des noyaux et celui des inclusions nucléaires, ainsi que la probabilité de trouver une inclusion nucléaire sur la coupe en fonction du nombre d'inclusions effectivement contenues dans le noyau.

Enfin, pour déterminer si le corps nucléaire est, ou non, un organite constant du noyau cellulaire, deux modèles ont été étudiés comparativement. Dans le premier de ces modèles, on suppose que les inclusions nucléaires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux. Dans le second on admet que chaque noyau contient au moins une inclusion nucléaire et que les inclusions nucléaires surnuméraires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux. Cette étude statistique a été confiée à M. P.LAZAR (Unité de Recherches Statistiques à l'Institut Gustave Roussy). La méthodologie et les résultats de ce travail sont donnés en annexe et forment le chapitre 6.

5.- DISCUSSION -

5,1 - Sur les différents types morphologiques des corps nucléaires -

5,11 - Essai de classification des corps nucléaires :

La comparaison de nos images et de celles qui sont données par les autres auteurs permet donc bien d'isoler cinq types différents qui présentent tous un caractère commun : la présence de microfilaments enroulés concentriquement et contenant un matériel granulaire ou globulaire plus ou moins abondant. Il est donc possible morphologiquement d'admettre qu'il s'agit de différenciations d'un même organite. De plus ces différenciations semblent être reliées entre elles. On pourrait interpréter cette relation de la façon suivante :

. le premier type représente l'organite au stade le plus simple (et d'ailleurs le plus répandu). Il est constitué d'un matériel amorphe ou finement granulaire ou réticulaire ;

. dans le deuxième type la structure devient mieux définie et microfilamenteuse ;

.../...

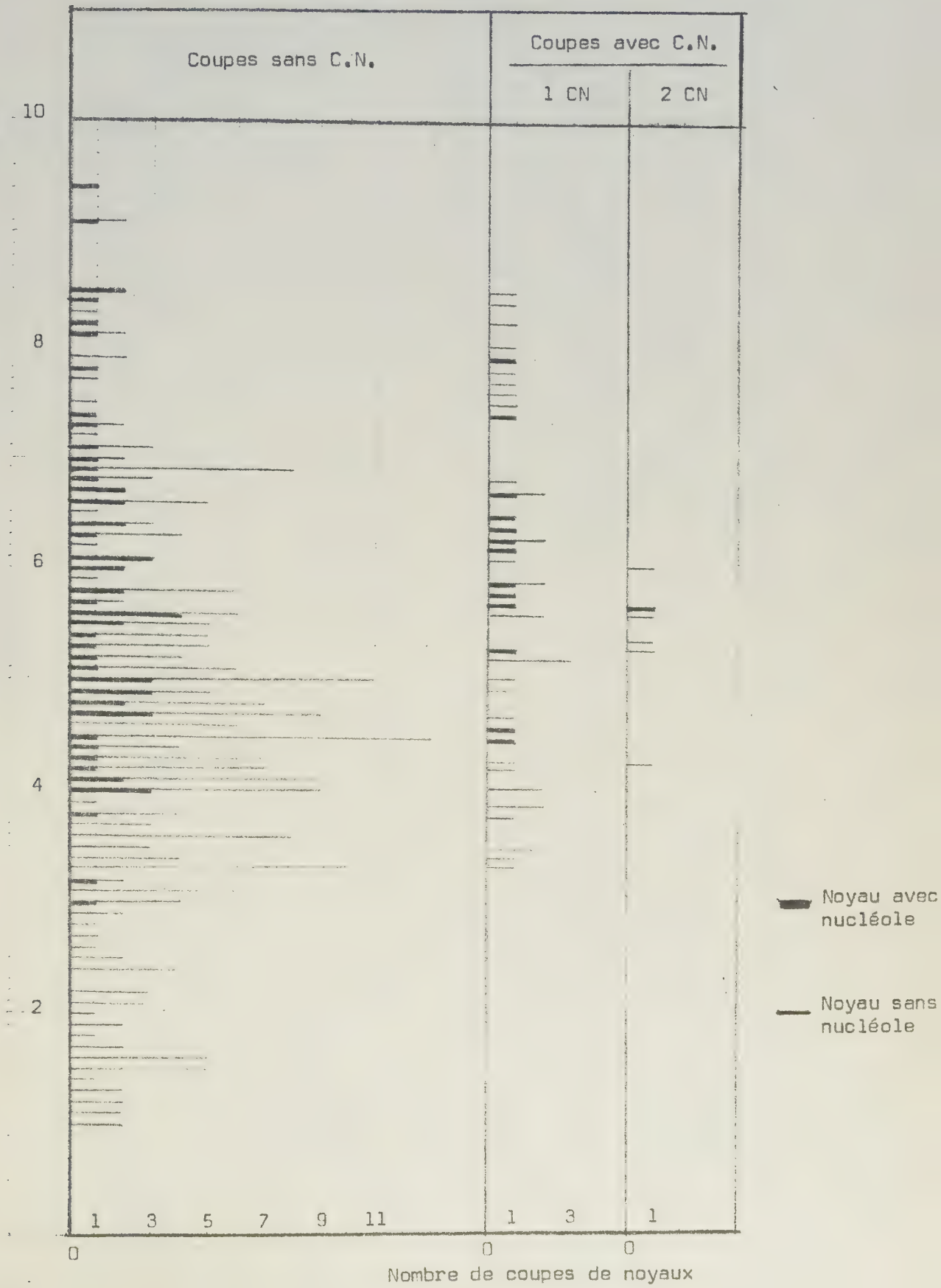
- EPIDIDYME n° 1 -

Taille des corps nucléaires en µ			0,1		0,2		0,3		0,4		0,5		0,6		0,7		0,8		0,9		
				0,15		0,25		0,35		0,45		0,55		0,65		0,75		0,85		0,95	
Nombre de Corps nucléaires						5	6	9	3	1	8	8	5	6	1	4	2				
	Totaux partiels				5		15		4		16		11		5		2				
	Total Général	58																			

Taille des coupes de noyaux en µ			1		2		3		4		5		6		7		8		9		
		0,5		1,5		2,5		3,5		4,5		5,5		6,5		7,5		8,5		9,5	
Nombre de Noyaux		1	9	15	11	7	28	24	40	46	38	28	20	23	10	10	8	3	3		
	Totaux partiels	1	24		18		52		86		66		43		20		11		3		
	Total Général	324																			

- EPIDIDYME n° 1 -

Taille des coupes de noyaux en tenant compte du nombre de corps nucléaires



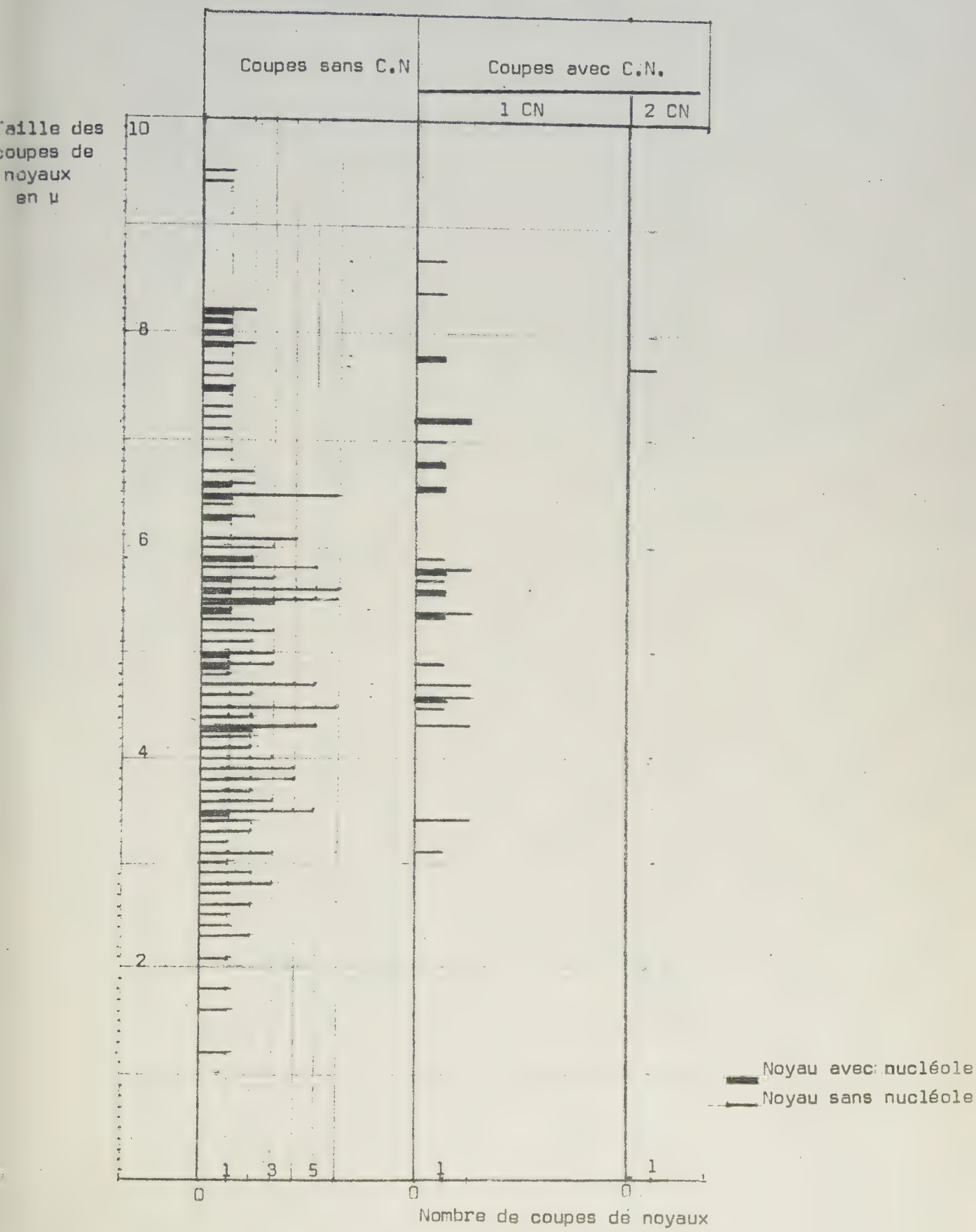
- EPIDIDYME n° 2 -

Taille des corps nucléaires en µ			0,1		0,2		0,3		0,4		0,5		0,6		0,7		0,8		0,9		
				0,15		0,25		0,35		0,45		0,55		0,65		0,75		0,85		0,95	
Nombre de Corps Nucléaires						1	1	0	3	2	8	2	3	6	0	1					
	Totaux partiels				1		1		5		10		9		1						
	Total Général	27																			

Taille des coupes de noyaux en µ			1		2		3		4		5		6		7		8		9		
		0,5		1,5		2,5		3,5		4,5		5,5		6,5		7,5		8,5		9,5	
Nombre de Noyaux			1	2	4	9	12	18	17	22	13	26	10	13	6	7	5	1	1	1	
	Totaux partiels		3		13		30		39		39		23		13		6		2		
	Total Général	168																			

- EPIDIDYME n° 2 -

Taille des coupes de noyaux en tenant compte du nombre de corps nucléaires



- EPIDIDYME n° 1 -

Libellé	Observations	Prélèvement	Total	Nucléoles	Nombre d'amas de corps nucléaires							
					0	1	2	3	4	5	6	7
Taille des coupes de noyaux.	en rapport avec le nombre de C.N. par noyau.	Tête	324		273	45	5	1				
Maxima et Minima	dans les noyaux à plusieurs C.N. ceux-ci sont accolés		324	Présence	62	14						
				Absence	211	37						

- EPIDIDYME n° 2 -

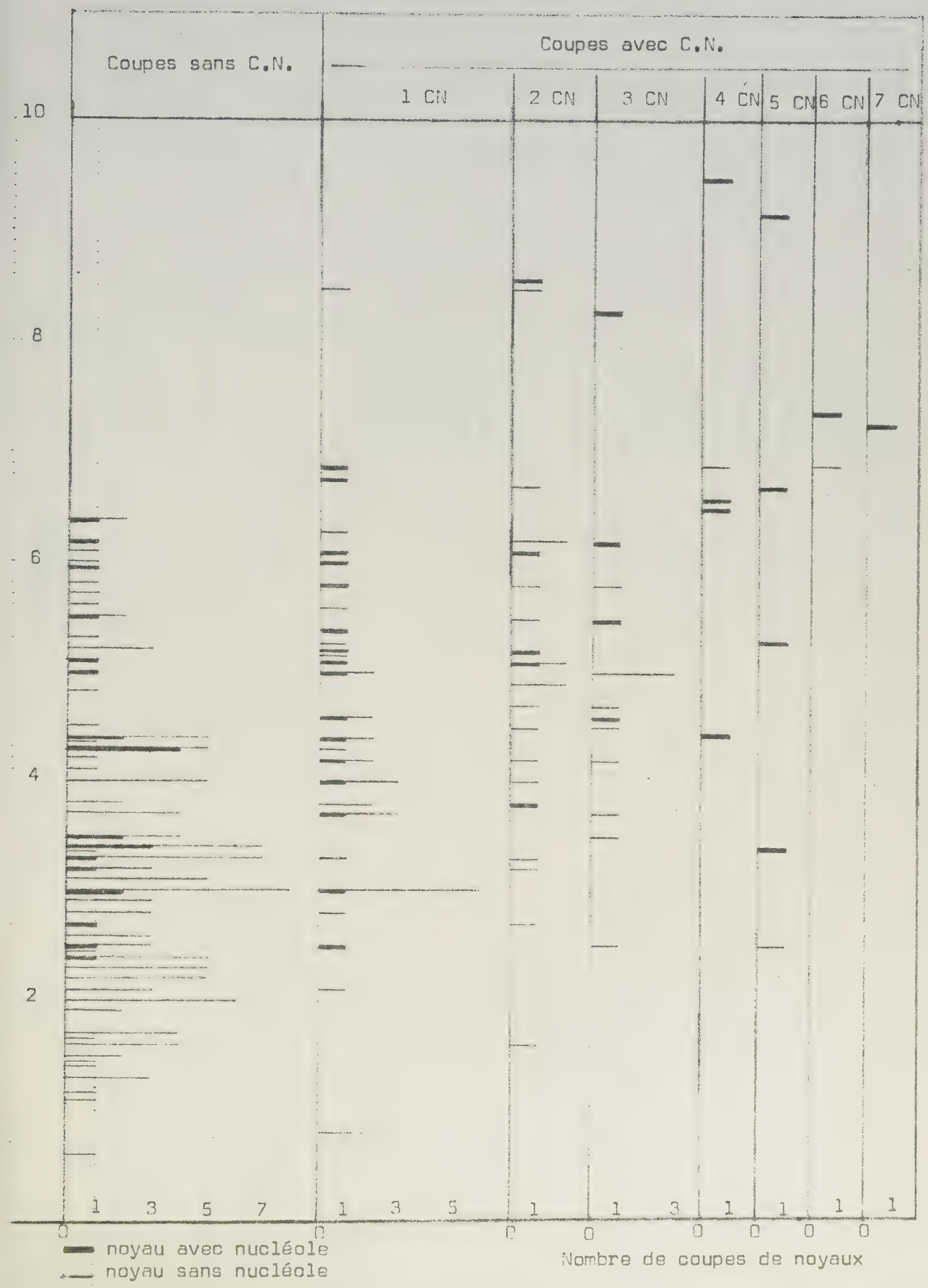
Maxima et Minima	un seul noyau à C.N. ceux-ci étant très séparés.	Tête	168 dont 26 à C.N.	Présence	21	8						
				Absence	121	17	1					

Taille des corps nucléaires en µ			0,1		0,2		0,3		0,4		0,5		0,6		0,7		0,8		0,9		1
				0,15		0,25		0,35		0,45		0,55		0,65		0,75		0,85		0,95	
Nombre de Corps nucléaires			1	2	4	12	18	9	27	5	15	25	3	19	8	10	4	4			2
	Totaux partiels		3		16		27		32		40		22		18		8				2
	Total Général	168																			

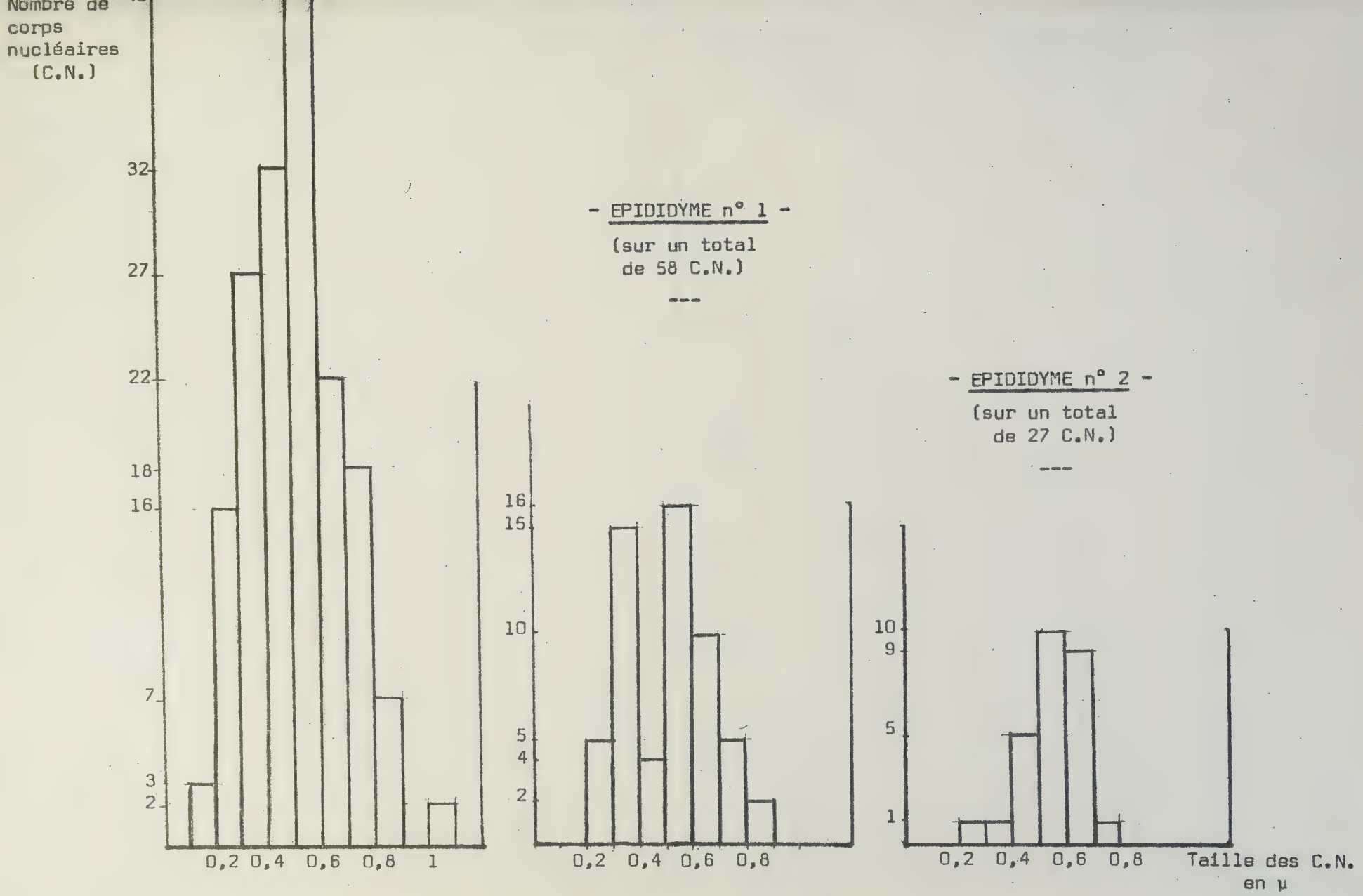
Taille des coupes de noyaux en µ			1		2		3		4		5		6		7		8		9		
		0,5		1,5		2,5		3,5		4,5		5,5		6,5		7,5		8,5		9,5	
Nombre de Noyaux		3	7	14	26	17	41	18	30	11	20	13	12	8	2			4	2		
	Totaux partiels	3	21		43		59		41		33		20		2		4		2		
	Total Général	228																			

- SARCOÏDOSE -

Taille des coupes de noyaux en tenant compte du nombre de corps nucléaires

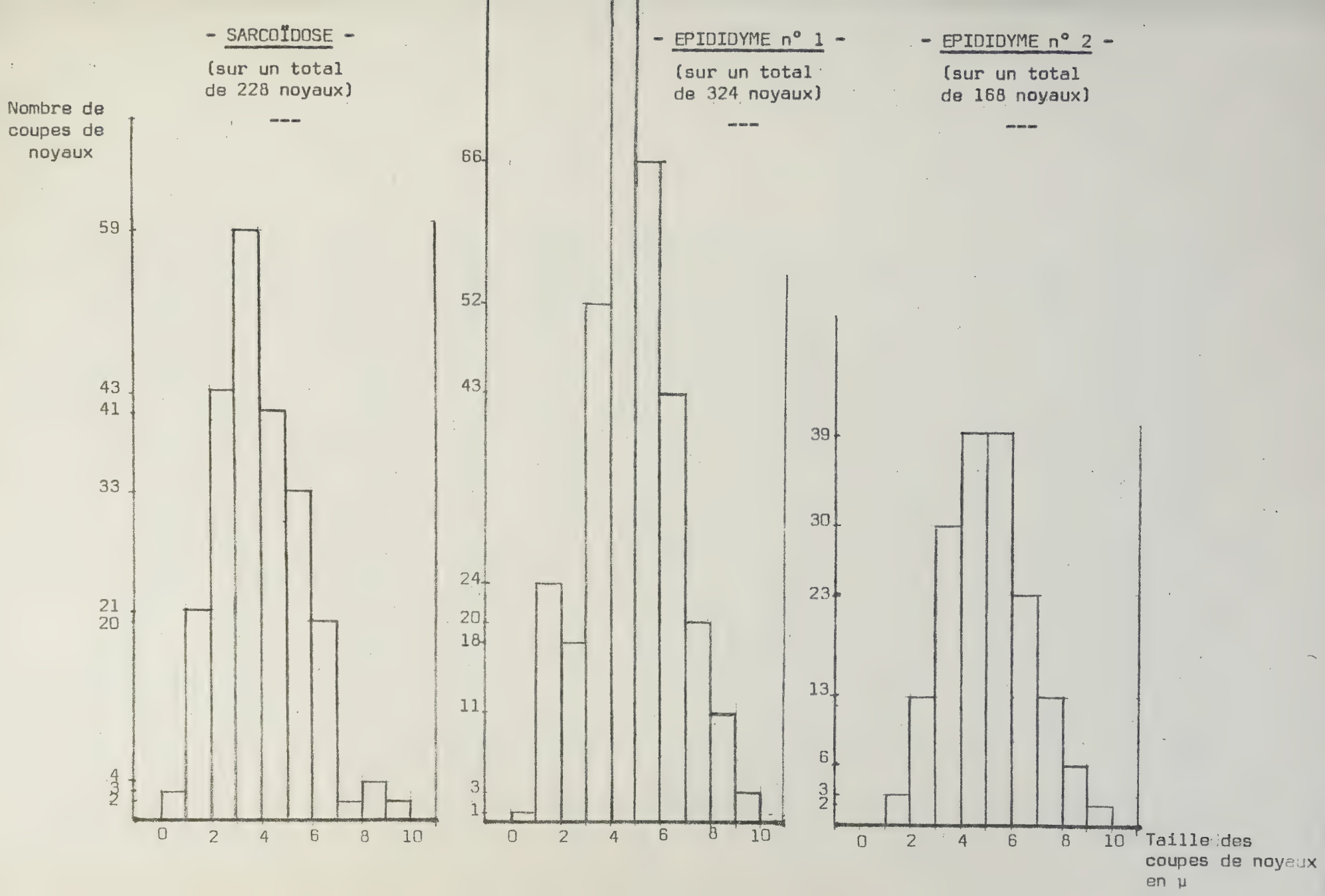


Libellé	Observations	Malades	Total	Nucléoles	Nombre d'amas							
					0	1	2	3	4	5	6	7
Taille des coupes de noyaux	en tenant compte du nombre de C.N. contenus	Jea...	228		96	36	16	8	4	2	2	1
		Dum...			37	5	5	4	1	2		
		Hay...			5	1	1	2		1		
Maxima		Jea...	74	Présence	14	13	5	4	0	2		
				Absence	86	33	6	4				
		Dum...	17	Présence	2	3	4					
				Absence	5	2	1					
		Hay...										
Minima		Jea...	167 dont 67 à C.N.	Présence	14	13	5	4	2			
				Absence	86	33	9	1				
		Dum...	54 dont 17 à C.N.	Présence	9	3	3	3				
				Absence	28	6	2					
		Hay...	10 dont 5 à C.N.	Présence	1	1		1				
				Absence	4		2	1				


Nombre de corps nucléaires (C.N.)
32
27
22
18
16
7
3
2
0,2 0,4 0,6 0,8 1
- EPIDIDYME n° 1 -
(sur un total de 58 C.N.)

16
15
10
5
4
2
0,2 0,4 0,6 0,8
- EPIDIDYME n° 2 -
(sur un total de 27 C.N.)

10
9
5
1
0,2 0,4 0,6 0,8
Taille des C.N. en µ


- SARCOÏDOSE -
(sur un total de 228 noyaux)

- EPIDIDYME n° 1 -
(sur un total de 324 noyaux)

- EPIDIDYME n° 2 -
(sur un total de 168 noyaux)

Nombre de coupes de noyaux
59
43
41
33
21
20
4
3
2
66
52
43
24
20
18
11
3
1
39
30
23
13
6
3
2
0
2
4
6
8
10
Taille des coupes de noyaux en µ

. dans le troisième type, la zone microfilamenteuse forme une capsule dont le centre est occupé par un matériel granulaire dense et osmiophile ;

. dans le quatrième type les granules ont augmenté en nombre et en densité.

On peut donc suggérer qu'il s'agit d'un même organite capable de subir une différenciation granulaire.

. dans le cinquième type, il s'agit d'une vacuole qui se charge, non pas de granules, mais de globules de tailles variables.

Nos observations constituent surtout une illustration de la différenciation granulaire. Celle-ci aboutit à la constitution des inclusions du quatrième type qui sont les plus complexes, les plus volumineuses et les plus rares.

La différenciation globulaire n'a été observée par nous que dans l'épididyme. Elle est par ailleurs remarquablement illustrée par les travaux de E. HORSTMANN et coll. (99) (101) qui montrent le parallélisme entre cette différenciation globulaire et celle des cellules de l'épididyme humain normal. Ce phénomène a été également relevé par d'autres auteurs dans l'épididyme du chien (133) (156), ainsi que dans la cortico-surrénale du veau sous A.C.T.H. par A.F. WEBER et coll. (228) qui notent que cette différenciation peut aboutir à des corps multiples vésiculaires.

5,12 - Particularités morphologiques des corps nucléaires permettant de discuter leur origine nucléaire ou cytoplasmique dans l'épididyme du chien :

Nous avons décrit dans l'épididyme des inclusions intranucléaires dans lesquelles étaient présents, entre les globules et autour de deux-ci, de l'ergastoplasme et des ribosomes.

Nous avons également observé dans le cytoplasme des inclusions identiques à celles rencontrées dans le noyau (fig. 17,18,19) ; elles étaient situées dans des sacs ergastoplasmiques.

Enfin, l'étude du bord des vacuoles appelle des remarques intéressantes. Les bords des vacuoles intranucléaires à corpuscules unique ou multiples possèdent souvent les particularités de la membrane nucléaire interne avec, à son contact, la lamelle dense et des amas de chromatine semblables à la chromatine marginale des noyaux. De plus, cette chromatine peut présenter un aspect en chapelet caractéristique. D'autre part, la membrane nucléaire de certaines cellules décrit des méandres qui délimitent des espaces cytoplasmiques s'invaginant dans le noyau et qui sont souvent occupés

.../...

par des globules identiques à ceux des inclusions. Enfin des vacuoles intranucléaires sont de façon évidente en continuité avec le cytoplasme. Des globules sont observés à la fois dans le cytoplasme, le noyau et la région de communication. Tout ceci nous conduit à nous demander, du moins pour certaines de ces inclusions, si leur siège est réellement intranucléaire. Rappelons les arguments en faveur d'une telle hypothèse :

. présence de R N A dans des inclusions intranucléaires,
. analogies du bord vacuolaire et de la membrane nucléaire interne,
. siège cytoplasmique de globules absolument comparables à ceux contenus dans le noyau,
. communication du contenu de l'inclusion avec le cytoplasme.

Il est ainsi vraisemblable que des inclusions puissent être situées dans l'espace périnucléaire invaginé dans le noyau. Ces corpuscules globuleux ont été diversement interprétés en ce qui concerne leur origine, nucléaire ou cytoplasmique, sans qu'aucune preuve de l'une ou de l'autre de ces éventualités n'ait été donnée.

C'est ainsi que G.M. BRITTIN et coll. (1963) (29), E. POLLI et coll. (1963) (168) soutiennent la thèse de leur origine nucléaire. R. LEMAIRE (132) ayant fait en 1960 une étude histochimique des inclusions nucléaires dans l'épididyme du chien (cf. tableau XXIII) suggère l'idée de leur évolution : ce seraient, au début, des petits grains intranucléaires devenant de plus en plus nombreux, qui confluer-raient ensuite pour former de grosses masses lesquelles refouleraient la chromatine vers la membrane nucléaire. A un certain stade, les inclusions tendraient à sortir du noyau vers le cytoplasme ; d'une manière générale, la réaction du P.A.S. devient alors positive. Ainsi, tout au moins chez le chien, le matériel d'origine nucléaire lui paraît être"excrété" dans le cytoplasme. Il n'a pas observé d'images d'excrétion directe dans la lumière du canal déférent, comme H. de WINIWARTER (233) en a décrit dans le canal déférent humain. En conclusion, R. LEMAIRE pense que les inclusions nucléaires qu'il a étudiées dans l'épididyme du chien seraient l'expression morphologique d'une participation du noyau à une fonction "secrétrice" de la cellule, qui serait particulière au chien et à quelques autres espèces, dont l'homme. Ces inclusions seraient essentiellement constituées d'histones auxquelles s'ajouterait à un certain stade une substance glucidique. Il conclut que, contrairement à l'opinion de certains auteurs, il ne s'agirait pas là d'un état pathologique de la cellule, mais bien de l'expression d'un phénomène physiologique normal dans cet organe.

C.L. FOSTER, B.A. YOUNG et coll. (71) sont d'avis qu'il est invraisemblable que ces structures se présentent comme

- TABLEAU XVI_1 -

- TISSUS NORMAUX HUMAINS -

concernés par rélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des Travaux	Années
s lymphatiques	macrophages et cellules réticulaires	BERNHARD W. et LEPLUS R.	1964
	cellules endothéliales et réticulo-endothéliales plus rarement dans les lymphotytes, les macrophages et les plasmocytes.	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1967
e	cellules épithéliales d'hommes de 24 à 44 ans.	HORSTMANN E.,RICHTER R. et ROOSEN-RUNGE E.	1966
	cellules des muscles lisses humains.	HOLSTEIN A.F.	1966
horoide	cellules épithéliales de deux enfants normaux dont un prématuré.	KRISHAN A., UZMAN B.G. et HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
rogénital	fibrocytes d'un embryon humain de 12 semaines.	HOLSTEIN A.F.	1966

- TABLEAU XVI_2 -

- TISSUS NORMAUX ANIMAUX -

stein normaux	cellules parenchymateuses et interstitielles. (Les inclusions étaient plus nombreuses et de structure plus complexe dans les cellules parenchymateuses du cortex surrenalien, particulièrement dans la zone fasciculée).	WEBER A.F. et FROMMES S.P.	1963
	cellules épithéliales des tubes collecteurs du rein, à un moindre degré et dans les lymphocytes.		
	cellules endothéliales et fibroblastes (moindre fréquence)		
rtex surrénaen.	cellules parenchymateuses des zones glomérulaire et fasciculée	WEBER A. WHIPP S. USENIK E. et FROMMES S.P.	1964

.../...

- TISSUS NORMAUX ANIMAUX -

concernés par prélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des Travaux	Années
yme	cellules cylindriques	HAMMAR J.A.	1897
on sympathique	fibrocytes et cellules endothéliales	LEMAIRE R.	1960
	ganglions sympathiques	NICANDER J.,HORSTMANN	1964
	cellules de Schwann	ISHIKAWA H.	1964
s dorés	plasmocytes, parenchyme hépatique, pancréas.	JONES A.L. et FAWCETT D.W.	1966
	cellules réticulaires, lymphocytes et cellules du foie	BUTTNER D.W. et HORSTMANN E.	1967
	cellules de la rate et du thymus	KRISHAN A., UZMAN B.G et HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
ules	cellules intercapillaires des régions centrolobulaires.	LATTA H., MAUNSBACH A.B.	1962
	lymphocytes	FARQHAR M.G. et PALADE G.E.	1962
	cellules réticulaires, les lymphocytes, les fibrocytes, cellules de l'endothelium, parenchyme rénal, la surrénale.	ZUCKER-FRANKLIN, DAVIDSON et THOMAS BUTTNER D.W. et HORSTMANN E.	1966 1967
	cellules réticulaires, les lymphocytes, les cellules endothéliales, l'hypophyse.	DULLMANN et LIERSE	1966
	cellules réticulaires, les lymphocytes.	BUTTNER D.W., HORSTMANN E.	1967
	cellules réticulaires et lymphocytes	BUTTNER D.W., HORSTMANN E.	1967
rhésus	parenchyme rénal	- d° -	1967
	ganglions sympathiques	- d° -	1967
	cellules réticulaires, les lymphocytes	- d° -	1967
ns	cellules réticulaires, les lymphocytes, le parenchyme hépatique, le cortex surrénalien, les cellules de Schwann.	- d° -	1967
	cellules réticulaires, les lymphocytes.	- d° -	1967

- TABLEAU XVI_3 -

- TISSUS NORMAUX VEGETAUX -

concernés par prélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des Travaux	Années
Cepa	Noyaux en interphase des cellules méristématiques.	LAFONTAINE G.J.	1965
iba			
Sativus			
		SANKARANARAYANAN K. et HYDE B.B.	1964

des invaginations du cytoplasme car il n'y pas, dans le noyau, d'autres organites tels que le reticulum endoplasmique ou les mitochondries. L. FRUHLING et coll. (1960) (77) supposent que les inclusions intranucléaires ont leur origine dans la citerne périnucléaire et ces auteurs suggèrent que la membrane lisse entourant les inclusions dériverait de la membrane nucléaire interne qui est en effet une membrane lisse. E. HORSTMANN (99), (100),(101) a étudié l'épididyme du chien et de l'homme. Mais il n'a observé les formes globuleuses que dans les cellules cylindriques alors que les quatre premiers types de corps nucléaires ont été constatés dans les cellules basales. Il pense que ces diverses formes d'inclusions peuvent être considérées comme les stades successifs d'une différenciation, les formes filiformes se trouvant au début de la séquence, les formes les plus développées dans les cellules arrivées au terme de leur vie. Celles-ci élimineraient ces dernières inclusions dans la lumière du canal déférent. Chez l'homme comme chez le chien, on n'observe plus de formations à granules grossiers lorsque se manifestent les dépôts homogènes à l'intérieur des inclusions. Avec l'apparition d'une substance homogène dans les inclusions, on assiste au début de la différenciation de celles-ci dans les cellules cylindriques et non pas dans les cellules basales. Il s'agirait donc d'une spécialisation des cellules cylindriques.

Au cours de leur étude de cas de myélomes multiples chez 19 malades, J.E. MALDONADO et coll. (144) ont rencontré dans les cellules diverses inclusions, notamment des corps de RUSSEL (sphérules cytoplasmiques hyalines)et des inclusions intranucléaires présentant le même aspect de sphérules hyalines. Ces sphérules étaient également denses aux électrons, et osmiophiles, ressemblant tout à fait à certaines des inclusions que nous avons décrites chez le chien. Les auteurs notent que, dans quelques exemples, le matériel localisé entre les corps denses avait l'apparence du cytoplasme. Ils signalent également que les corps denses intranucléaires étaient souvent situés très près de la membrane nucléaire. Pour ces chercheurs, les corps denses observés dans ces cellules représenteraient la forme "concentrée" des protéines synthétisées par la cellule ; ce processus de concentration apparaîtrait dans le réticulum endoplasmique granuleux avec formation de corps dans les citernes ergastoplasmiques ou dans l'appareil de Golgi, et développement de granules. Et, toujours pour les mêmes, la relation des inclusions intranucléaires avec les processus de sécrétion n'est pas claire.

La similitude morphologique des inclusions intranucléaires et des sphérules denses cytoplasmiques, la présence du matériel cytoplasmique dans quelques-unes des inclusions nucléaires et la localisation de certains globules sont en faveur de l'origine cytoplasmique des inclusions intranucléaires. J. NICANDER (162) signale également dans

.../...

l'épididyme du chien la présence d'inclusions éosinophiles semblables aux grands corpuscules globuleux intranucléaires, et ceci généralement près du pôle apical du noyau. Il a observé aussi des globules dans les citernes du réticulum endoplasmique. Aucun stade intermédiaire entre ces globules denses et ceux qui sont situés dans les citernes,ni aucun passage des globules intranucléaires dans le cytoplasme n'a été noté. Les membranes des enveloppes nucléaires aussi bien que les bords des inclusions sont toujours apparus intacts.

J. NICANDER écrit que tous les globules qu'il a étudiés étaient entourés d'une membrane simple ne ressemblant pas à une membrane nucléaire invaginée. Il pense que les groupes de petits globules denses, sans membrane limitante, seraient le premier stade du développement des inclusions. La formation d'une membrane et la lyse consécutive du nucléoplasme les transformeraient en une vésicule contenant de petits globules environnés d'un matériel finement granuleux. L'augmentation ultérieure de la taille des globules pourrait être en rapport avec une addition de matériel opaque à l'intérieur de ceux-ci, en même temps que décroit l'opacité de la substance interglobuleuse. Les vésicules enfermant de grands globules ont toujours montré une opacité réduite de ces derniers. L'auteur signale que de nombreux travaux antérieurs décrivent le passage d'inclusions intranucléaires dans le cytoplasme (65), (88), (99), (132). Lui-même n'a trouvé aucune preuve certaine d'un tel processus au cours de l'étude ultrastructurale de plus de 200 noyaux. Il pense que les observations des autres auteurs sur coupe de paraffine représentent des artéfacts. La résolution du microscope optique ne permet pas en effet de conclusion à ce sujet.

J. NICANDER constate pareillement que les globules contenus dans les citernes de l'épididyme du chien sont souvent accumulés dans une grande citerne à côté du noyau. Cette disposition peut être en rapport avec le passage des globules intranucléaires dans les citernes par l'intermédiaire de l'espace périnucléaire et de ses connections avec le réticulum endoplasmique.

5,2 - Dénombrement des corps nucléaires dans le noyau -

Les corps nucléaires ont été observés dans de nombreux tissus normaux et pathologiques mais aucun travail à notre connaissance ne fait état de leur fréquence. La question qui se pose est donc de savoir s'il s'agit d'un organite constant du noyau, présent dans toutes les cellules, qu'elles soient normales ou pathologiques, ou d'un organite intranucléaire n'apparaissant que dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques. On sait en effet (M. BOUTEILLE et coll.) (24) que les corps nucléaires sont fréquents

.../...

dans des états physiologiques tels que processus secrétoires exocrines et endocrines, hyperactivité métabolique, et sous l'action de quelques agents pharmacodynamiques tels que l'A.C.T.H. Mais d'autre part, dans des conditions pathologiques, virales, tumorales, il semble que les inclusions soient en plus grand nombre.

Nous avons donc entrepris dans deux cas précis : 1° dans un tissu normal, l'épididyme du chien, 2° dans un tissu pathologique, (sarcoïdose), de rechercher avec précision la fréquence de ces inclusions dans les noyaux, et ce faisant d'établir si leur présence est constante.

Dans ce but, par le moyen d'une étude statistique, nous avons déterminé, dans une quantité donnée de noyaux pris au hasard (492 noyaux dans l'épididyme et 231 dans la sarcoïdose) le nombre des inclusions en fonction de la grosseur du noyau et de la taille de ces inclusions.

Nous avons pris comme base de départ de ce travail, deux modèles. Dans le premier, nous supposons que les inclusions nucléaires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux ; dans le second nous admettons que chaque noyau contient au moins une inclusion nucléaire et que les inclusions nucléaires surnuméraires sont disséminées sans loi apparente dans l'ensemble des noyaux.

En ce qui concerne le tissu normal, c'est-à-dire l'épididyme, la statistique (1) a montré que le second modèle donnait les résultats les plus satisfaisants.

Pour le tissu pathologique, la sarcoïdose, les deux modèles donnaient des résultats également valables.

Ceci nous paraît constituer tout de même un résultat positif. En effet, les conditions d'étude dans la sarcoïdose ne sont pas les mêmes que dans l'épididyme. Dans cette affection les corps nucléaires sont beaucoup plus nombreux par noyau et le nombre de noyaux qui en contiennent est plus élevé. Nous sommes donc amenés, en accord avec la bibliographie, à proposer l'hypothèse suivante :

Les corps nucléaires sont un organite constant du noyau cellulaire mais, sous l'influence de divers facteurs, ils sont l'objet à la fois d'un processus de différenciation et d'une augmentation de leur nombre. Ces facteurs peuvent être physiologiques, secrétoires, pharmacodynamiques, et enfin pathologiques.

.../...

---

(1) - voir Annexes.

5,3 - Sur les différents tissus où l'on observe des Corps Nucléaires -

5,31 - Répartition des corps nucléaires dans les tissus normaux.

Nos travaux, après d'autres, ont montré que les corps nucléaires, pouvaient exister à l'état normal. De nombreux exemples le prouvent. Mais il s'agit surtout ici d'inclusions du premier ou du deuxième type et la différenciation granulaire dans ce cas n'a été signalée que rarement.

En revanche, les corpuscules globulaires ont été observés dans l'épididyme humain normal - E. HORSTMANN, R. RICHTER et E. ROOSEN-RUNGE (101), dans l'épididyme de chien normal - J.A. HAMMAR en 1897 (88) - R. LEMAIRE en 1960 (132), L. NICANDER en 1964 (156), E. HORSTMANN en 1965 (100), D.W. BÜTTNER et coll. en 1966 (39) -

D'autres auteurs ont mis en évidence des corpuscules globulaires dans des tissus divers : canal déférent humain, épididyme de plusieurs mammifères, dont l'homme. A. HENRY en 1900 (92), M. HEIDENHAIN et coll. en 1924 (91), H. de WINIWARTER en 1924 (233), J. BENOIT en 1926 - C.L. FOSTER et coll. en 1965 (71) signalent des corpuscules globulaires semblables dans l'hypophyse du lapin (lobe antérieur).

Nous retiendrons pourtant que les recherches de D.M. ROBERTSON en 1964 (178), et D.M. ROBERTSON et J.D. MACLEAN en 1965 (179) n'ont pu relever la présence d'inclusions quelconques dans les cellules leptoméningées normales de l'homme, du rat et du chat, ainsi que dans les cellules gliales normales.

5,32 - Répartition des Corps Nucléaires dans les tissus pathologiques

De l'étude des tableaux ci-joints il ressort que ces inclusions sont surtout observées dans des états pathologiques d'étiologie très variée. Nous avons essayé de grouper celles-ci par rubriques.

C'est l'étiologie tumorale et même cancéreuse (cf.tableau XVII) qui apparaît comme prédominante ; en outre, il est à remarquer que toutes ces tumeurs sont de nature épithéliale ou neuroectodermique.

Mais parfois une étiologie virale directe ou indirecte (cf. tableau XVIII) est retrouvée et dans ces cas les inclusions du quatrième type ont été principalement remarquées ; par exemple dans les panencéphalites sclérosantes subaiguës M. BOUTEILLE et coll. (24), A. KRISHAN et coll. (120), R.M. HERNDON et coll. (95), G.M. ZU RHEIN et coll. (241), W. BERNHARD et coll. (14) découvrent des inclusions

.../...

- TABLEAU XVII -

- ETIOLOGIE TUMORALE -

oncernés par élèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
stomes	cellules tumorales et endothelium vasculaire	RUSSEL D.S. LAPHAM L.W.	1932 1959
stomes (20 cas)		ROBERTSON D.M., MACLEAN J.D.	1965
stomes poly- (9 cas)		BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
s de tissus : stomes poly- (astrocytome degré de té)	cellules gliales normales et cellules du gliome	FROELICH J.S. et LAPHAM L.W.	1965
tomes (2 cas)	cellules tumorales	KRISHAN A., UZMAN B.G., HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
tomes (4 cas)	cellules endothéliales et cellules tumorales	BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
tomes malins chez le hams- le virus de arcome)		BUCCIARELLI E., RABOTTI G.F. et DALTON A.J.	1967
arcome du hams- culture de s		BERNHARD W. et GRANBOULAN N.	1963
arcome humain		BERNHARD W. et LEPLUS R.	1964
éticulosarcomes (2 cas)		VASQUEZ C.	
e malin	lymphocytes d'un ganglion	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1966
ndrogliomes	cellules endothéliales et cellules tumorales	BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
ndrogliomes ure de tissus	cellules gliales normales et cellules du gliome	FROELICH J.S. et LAPHAM L.W.	1965

.../...

- TABLEAU XVII -
(1ère suite)

- ETIOLOGIE TUMORALE (suite) -

concernés par rélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
ome (2 cas)	1°/ essentiellement cellules endothéliales	BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
carcinoïdes ques (6 cas)	2°/ quand on les observe dans les cellules parenchymateuses ou dans les cellules tumorales elles existent toujours dans les cellules endothéliales	" "	"
omes bronchiques		" "	"
me alvéolaire		" "	"
s squameuses de mes bronchiques	cellules tumorales	" "	"
blastomes pan- ues (2 cas)		" "	"
mes dans la po- ale du hamster)	cellules épithéliales, cellules conjonctives du chorion, éléments endothéliaux des vaisseaux	BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DUPUY-COIN A.M. et DELARUE J.	1967
pavimenteux s du col utérin	cellules cancéreuses	HINGLAIS-GUILLAUD N., MORICARD R. et BERNHARD W.	1961
du sein		HAGUENAU F.	1959
de Kaposi orragique mul- (1 cas)	tous les types de cellules, mais plus souvent cellules endothéliales et fibroblastes	MOTTAZ J.H. et ZELICKSON A.S.	1966

.../...

- TABLEAU XVII -
(2e suite)

- ETIOLOGIE TUMORALE (suite) -

oncernés par élèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
e du sein et térin humain		BERNHARD W. et GRANBOULAN N.	1963
come sous-roduit chez le par le virus lome bovin		ZU RHEIN G.M. et SHI-MING-CHOU	1968
oma multiple ssant sponta-		BURKET J. et CAPLAN R.	1964
mes (5 cas)	cellules tumorales, noyaux endothéliaux vasculaires	ROBERTSON D.M.	1964
mes (6 cas)		BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
mes induits chiens par le Rous (sar-	cellules tumorales	BUCCIARELLI E., RABOTTI G.F. et DALTON A.J.	1967
e du plexus (1 cas)	cellules tumorales	KRISHAN A., UZMAN B.G., HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
bronchique	cellules tumorales	" " "	"
m contagio- cas)	surtout cellules qui ne montraient pas de particules virales dans le plan de la coupe	DOURMASHRIN R., BERNHARD W.	1959
		BELLONE A.G., CAPUTO R., CLEMENTI F.	1964
e acuminé		NASEMANN T.	1965
anthome		ZELICKSON A. et LYNCH F.W.	1961

- ETIOLOGIE VIRALE DIRECTE -

concernés par rélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
phalite scléro-ubaiguë est le noisi récemment substituer à céphalite sclé- subaiguë GAERT), ce inclusion cephalitis"), panencépha- démique (PETTE			
cephalite sclé- (3 cas)		BOUTEILLE M, KALIFAT S.R. et DELARUE J.	1967
céphalite sclé- subaiguë de (1 cas)	neurones	KRISHAN A., UZMAN B.G, HEDLEY-WHYTE E.T	1967
phalite scléro-ubaiguë	le plus souvent astrocytes, mais aussi cellules gliales et neurones	HERNDON R.M. et RUBINSTEIN L.J.	1968
phalite scléro-ubaiguë	le plus souvent astrocytes, mais aussi phagocytes, cellules endothéliales, et dans une cellule nerveuse	ZU RHEIN G.M. et SHI-MING-CHOU	1968
lite nécrosante	cellules endothéliales et cellules nerveuses parenchymateuses	BOUTEILLE M,,KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
lites morbil- formes aiguës, ès, chroniques.		ADAMS J.M.	1968
(1 cas)	cellules épithéliales	BOUTEILLE M.,KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
	cellules épithéliales	BELLONE A.G., CAPUTO R., CLEMENTI F.	1964
le		TOURNIER P. CATHALA F. et BERNHARD W.	1957

- ETIOLOGIE VIRALE INDIRECTE -

concernés par rélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
Hela infec- le virus iscum Contagio-		DOURMASHKIN R. et FEBVRE H.L.	1958
infectées in r l'agent du isolé par S. et coll.) ; t induit des malignes mul- hez la souris, er, le rat		BERNHARD W., FEBVRE H.L., CRAMER R.	1959
de cellules de singe avec SIMIAN S.V.40)		GRANBOULAN N. TOURNIER P.,WICKER R. et BERNHARD W.	1963
rus 12 en		LEBUIS J.	1966
aste d'embryon et infecté par ourlien.		DUC-N-GUYEN H. et ROSENBLUM E.N.	1967
humaines tives (CHANG) es par le virus		ZU RHEIN G.M. et SHI-MING-CHOU.	1968

exactement semblables dans les cultures du virus du Polyome responsable des tumeurs malignes multiples de la souris, du hamster et du rat.

N. GRANBOULAN et coll. (80) montrent des aspects tout à fait comparables dans les cultures de virus S.V. 40 de B.H. SWEET et M.R. HILLEMAN (204).

Tous ces auteurs interprétent les granulations denses qui constituent le centre de l'inclusion comme des virus. Cependant ces inclusions ont également été observées dans les méningiomes et dans certains gliomes (glioblastomes polymorphes et astrocytomes) dans lesquels l'étiologie virale ne peut pas être actuellement reconnue.

Il faut cependant noter la remarquable similitude entre les inclusions du quatrième type, qu'elles soient d'étiologie virale ou d'étiologie tumorale. On constate également que les deux virus au cours du développement desquels apparaissent ces inclusions (le virus S.V.40 et le virus du Polyome) sont très proches l'un de l'autre par leur acide nucléique (le D N A), leur morphologie et les altérations nucléaires qu'ils entrainent.

D'autres prélèvements contenant des corps nucléaires concernent au contraire des maladies du Système, des hémopathies (cf. tableau XIX), des affections dermatologiques ou métaboliques (cf. tableau XX).

Les mêmes constatations sont à retenir dans des cas intéressant des processus secrétoires, endocrines, aussi bien physiologiques que pathologiques. J.P. DADOUNE and R. ABELANET 1966 (50), M. BOUTEILLE, S.R. KALIFAT et J.DELARUE 1967 (24).

D'autres prélèvements encore intéressent des cellules secrétoires exocrines - E. HORSTMANN et coll. 1966 (99), (100), (101).

Enfin A.F. WEBER et coll. (228) notent que ces inclusions chez le veau sont plus fréquemment observées dans les cellules secrétrices (cortico-surrénales, hypophyse, tubule rénal, épithélium olfactif) que dans les autres organes.

Cellules dans lesquelles on trouve les inclusions.

M. BOUTEILLE et coll. ont remarqué que les inclusions intranucléaires étaient préférentiellement observées dans les cellules endothéliales. Cette notion trouve confirmation dans nos tableaux. Pour ces auteurs, même lorsque les inclusions siègent dans des cellules parenchymateuses ou tumorales,

.../...

- MALADIES DE SYSTEME -

oncernés par élèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
érébral d'un ouffrant de émie		ULRICH J. et KIDD M.	1966
des inclusions liques	cellules du tube rénal	KRISHAN A., UZMANN B.G. et HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
ses cutanées ionnaires	cellules du système réticuloendothélial, épithélioïdes et géantes, également cellules endothéliales	KALIFAT S.R., BOUTEILLE M., DELARUE J.	1967
sie réticuloiale (1 cas)	cellules réticuloendothéliales d'un ganglion. Rarement dans les lymphocytes, macrophages, plasmocytes	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1967
se bronchique	cellules du système réticuloendothélial et du tissu conjonctif	BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DELARUE J.	1967
trophie métaque (1 cas)	cellules nerveuses	PERIER O. et VANDERHAGHEN J.J.	1967
du muscle polymyosite	fibroblaste	ZU RHEIM et SHI-MING-CHOU	1968

- HEMOPATHIES -

concernés par prélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
rs portant des lants interpéri- x de lymphoblas- êtres humains ts de leucémie	cellules réticuloendothéliales du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate	KRISHAN A., UZMAN B.G. et HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
ie (humaine)	cellules réticuloendothéliales de ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse et de la rate	" " "	"
ie lymphoïde que	lymphocytes et cellules réticulaires d'un ganglion	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1967
e de Hodgkin	cellules réticuloendothéliales de ganglions lymphatiques, de la moelle osseuse et de la rate	KRISHAN A., UZMAN B.G. et HEDLEY-WHYTE E.T.	1967
e de Hodgkin e médiastinale)	hépatocytes	CARAMIA F., GHERGO G.F. et MENGHINI G.	1967
e de Hodgkin)	cellules réticulaires d'un ganglion lymphatique. Rarement dans les lym- phocytes, macrophages, plasmocytes	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1967
osseuse de es multiples s)	plasma et cellules du myélome	MALDONADO J.E., BROWN A.L., BAYRD E.D. PEASE G.L.	1966
lasie inflam- e	cellules réticulaires d'un ganglion	BROOKS R.E. et SIEGEL B.V.	1967

- TABLEAU XX_1 -

- ETIOLOGIE DERMATOLOGIQUE -

concernés par prélèvement	Siège cellulaire des corps nucléaires	Auteurs des travaux	Années
e psoriasique	cellules basales et de la couche épineuse.	BRODY I.	1962
plan		SWAMBECK G. et THYRESSON N.	1964
te bulleuse néchante et ante (1 cas étudiés)	cellules épidermiques	CAPUTO R. et BELLONE A.G.	1965
se bulleuse du pemphigus : nigus (8 cas)			
ermolyse bul- e grave hérédi- e (1 cas)	cellules épidermiques	BELLONE A.G. CAPUTO R. CLEMENTI F.	1964
ème multiforme eux (3 cas)			
atite herpéti- e de DUHRING as)			

- TABLEAU XX_2 -

- ETIOLOGIES DIVERSES -

e métabolique			
te (1 cas)	hépatocytes	CARAMIA F., GHERGO G.F., MENGHINI G.	1967

on en trouve toujours et parfois même en plus grande abondance dans les cellules endothéliales. Les inclusions répondent alors à un type peu différencié, premier ou second.

On ne peut, selon M. BOUTEILLE, que retenir cette relation entre les cellules endothéliales et les Corps Nucléaires sans pouvoir cependant donner jusqu'à présent une interprétation à ce sujet.

5,33 - En ce qui concerne la répartition des corpuscules globuleux dans les tissus pathologiques -

Ces corpuscules ont été mis en évidence par K. APITZ en 1937 (6) dans des plasmocytes de myélomes multiples. L'auteur pensait que ces corps étaient le résultat d'un métabolisme anormal des protéines. F. PARASKEVAS et coll. en 1961 (161) reliaient la présence de ces inclusions à un type spécifique de myélome (β 2 A ou γ 1 A). G.M. BRITTIN et coll. (29) étudiant des myélomes multiples ne confirment cependant pas cette relation ; ils pensent, après examen au microscope électronique, que ces corps sont des sphérules denses semblables aux corps de RUSSEL et considèrent que les inclusions intranucléaires représenteraient une synthèse nucléaire des glycoprotéines.

D'autres auteurs, L. FRUHLING et coll. en 1958 et 1960 (77) (76), avaient suggéré que ces corps trouvaient leur origine dans l'espace périnucléaire, partie du réticulum endoplasmique granulaire.

En 1966, J.E. MALDONADO et coll. (144) mettent en évidence de semblables inclusions dans 19 cas de myélome multiple et montrent que ces corpuscules denses, osmiophiles, intranucléaires, sont morphologiquement semblables aux corps de RUSSEL aussi bien au microscope optique qu'au microscope électronique et présentent les mêmes réactions histochimiques.

5,4 - Sur les études chimiques effectuées sur les Corps Nucléaires -

5,41 - En ce qui concerne les Corps Nucléaires filamenteux et granulaires.

En histochimie optique ces corps nucléaires sont difficilement individualisables car ils se confondent avec la chromatine. Aucune étude histochimique complète n'a donc pu être faite. De même D.M. ROBERTSON et J.D. MACLEAN (179) ont montré que les corps nucléaires n'étaient pas visibles sur coupes en congélation.

Quelques auteurs cependant semblent pouvoir donner des indications (cf. tableau XXI). J.S. FROELICH et L.W. LAPHAM (74) ont observé en culture de tissus des inclusions peut-être comparables aux corps nucléaires. Ils précisent qu'elles ne contiennent pas de D N A.

Tout récemment R.M. HERNDON et coll. (95) suggèrent que le composant majeur des inclusions granulaires semblables au quatrième type de M. BOUTEILLE serait de nature ribonucléoprotéique.

En microscopie électronique (cf. tableau XXII), en 1965 des essais de digestion enzymatique ont été faits par A. KRISHAN et coll. (120) sur les corps nucléaires de type filamenteux et les auteurs concluent que ces derniers ne contiendraient pas de R N A, ni de D N A, mais pourraient renfermer des protéines et des histones.

Enfin tout récemment, F. CARAMIA et coll. (42) ont trouvé chez des diabétiques des inclusions intranucléaires contenant de nombreuses granulations entourées de microfilaments ressemblant étrangement au quatrième type de M. BOUTEILLE. Pour ces auteurs les granules seraient du glycogène.

5,42 - En ce qui concerne les corpuscules globuleux.

Ces corpuscules ont été mis en évidence, nous l'avons déjà signalé, dès 1897 par J.A. HAMMAR (88). C'est seulement avec les travaux de A. FALLER (65) en 1944 et surtout ceux de J.D. MAC DONALD (141) en 1950, que l'on possède à leur sujet quelques données histochimiques ; une étude de la cytochimie de ces inclusions dans l'épididyme humain leur a permis, en effet, d'y reconnaître des protéines (histones) et parfois aussi des glucoprotéides.

Ces observations ont été complétées en 1960 par une étude histochimique plus approfondie de ces inclusions, grâce à un travail de R. LEMAIRE sur l'épididyme de chien. Nous en avons reproduit les résultats (tableau XXIII). L'auteur pense que ces inclusions seraient essentiellement constituées d'histones, auxquelles s'ajouterait, à un certain stade, une substance glucidique.

En 1963, J. NICANDER (156) appliquant une même recherche histochimique à des corpuscules globuleux présents dans la tête de l'épididyme du chien observe que les plus grandes inclusions semblent contenir des glucoprotéides ; que la présence de nucléoprotéines et de lipides n'est pas prouvée et que les corpuscules diffèrent de la plupart des inclusions

.../...

- MICROSCOPIE OPTIQUE -

utilisés uatre types de léaires	Résultats	Auteurs	Leurs déductions	Années
	positive	FROELICH J.S et coll.	FROELICH J.S et LAPHAM W. (C.N. en culture de tissus) Les inclusions donnant des réactions négatives pour le DNA n'en contiennent pas.	1965
on héma-éosine	4ème type intensément éosinophile.	HERNDON R.M. et coll.		
lan	positif	FROELICH J.S et coll.		
méthylène	positif	LAFONTAINE J.G.		
	négatif	"		
		FROELICH J.S et coll.	LAFONTAINE J.G.	1965
		KRISKAN A. et coll.	(CN. de plantes) pourraient contenir des acides ribonucléiques.	
	C.N des plantes colorent métachromatiquement de la même manière que le nucléole	LAFONTAINE J.G		
	variable, si action préalable de RNase = positif.	FROELICH J.S et coll.	HERNDON R.M., RUBINSTEIN L.J	1968
	intensément positif	CARAMIA F. et coll.	Les inclusions du 4° type colorent avec la pyronine et avec les colorants des protéines. Ces auteurs suggèrent que le composant majeur est ribonucléo-protéique. La nature chimique du halo n'est pas élucidée.	
	variable	FROELICH J.S et coll.		
de MILLON	positif	" "		
-Schiff	positif	" "	CARAMIA F., GHERGO G.F., MENGHINI G. (cf.tableau XXII$_2$ microscopie électronique)	1967
		TANS J. et WYERS H.		
au vert e de enheim	4ème type intensément pyroninophilique	HERNDON R.M et coll.	KRISHAN A., UZMAN B.G. HEDLEY-WHYTE E.T. (cf. tableau XXII$_2$ microscopie électronique)	1965
au brom- de et our les	4ème type de C.N. donne des résultats parallèles à ceux obtenus avec la méthode de Unna-Pappenheim.	" "		
on à la artrazi-DRUM	4ème type de C.N. fortement phloxinophilique.	" "		

- TABLEAU XXII$_1$ -

- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE -

Produits utilisés s quatre premiers types rps nucléaires (C.N.)	Résultats	Auteurs des travaux
ion double, de coupes avec osmium-sucrose à - 7,4 (méthode de d) et incluses en Ves- Vellenberger) ou s (Freeman), 'acétate d'uranyle du monoxyde de plomb	coloration satisfaisante de la partie granulaire des inclusions	WEBER A.F. et FROMMES S.P.
d'agents odynamiques . ine	sur les cellules parenchymateuses de la zone fasciculée de la cortico-surrénale des veaux,a donné des différenciations globulaires et vésiculaires les C.N. dans les cellules embryonnaires du rat en culture subissent une différenciation multivésiculaire	WEBER A. WHIPP S. USENIK E. FROMMES S.

- MICROSCOPIE ELECTRONIQUE -

stions iques (1)	Résultats	Auteurs des travaux	Leurs déductions	Années
	(1) Les auteurs ont fait agir les enzymes directement sur les tissus avant l'inclusion.			
ibonu- (DNase)	Les C.N. filamenteux sont intacts alors que la chromatine marginale est digérée (la réaction de Feulgen ne se produit plus après DNase).	KRISHAN A. et coll.	KRISHAN A., AZMAN B.G., HEDLEY-WHYTE E.T. - (C.N. filamenteux) Sont Feulgen négatifs, non extractibles par la RNase et la DNase, mais sensibles à l'extraction de la trypsine. Il est donc tentant de conclure que ces corps nucléaires ne contiendraient pas de RNa, ni de DNa, mais pourraient contenir des protéines et des histones.	1965
lease	Les C.N. filamenteux sont intacts alors que les ribosomes cytoplasmiques semblent être extraits.	" "		
e	Aucun C.N. ne fut retrouvé au microscope électronique après action de la trypsine, alors que le tissu témoin en contenait une grande quantité.	" "		
se → 0 on re	Sur des coupes de tissu diabétique inclus en Epon pour des inclusions du 4e type qui sont PAS positif. Mais si le matériel est fixé par l'alcool absolu et inclus dans la paraffine, tout le matériel PAS positif est enlevé par l'α amylase ou la digestion salivaire.	CARAMIA F. et coll.	CARAMIA F., GHERGO G.F., MENGHINI G. - (4e type de C.N.) Les granules seraient du glycogène.	1967

s utilisés cinquième s corps éaires	Résultats	Auteur	CONCLUSIONS
s affines ulgen mori pour la phatase line	)))))) Négatives	LEMAIRE R	Les inclusions nucléaires présentent donc dans l'ensemble les caractères suivants : . elles ne renferment pas de constituant lipidique, . la positivité de la réaction de MILLON et de la réaction xanthoprotéique démontre leur nature protidique, . la réaction de SAKAGUCHI positive montre qu'elles renferment des <u>histones</u>. Ceci s'accorde bien avec leur intense acidophilie et surtout avec leur forte affinité pour le "fast green" à pH 8, . on peut exclure l'existence d'acides nucléiques, . les histones doivent se trouver sous forme libre et non sous forme de nucléo-histones, ce qui est confirmé par la persistance totale de leur affinité pour le "fast green" lorsqu'on omet le démasquage trichloracétique. . A l'inverse des petites inclusions, un certain nombre de grosses inclusions sont PAS positives. Ainsi chez ces dernières une substance glucidique s'ajouterait au substrat protidique, constituant alors un complexe glycoprotidique. . On peut éliminer le glycogène, de même les lipides et les glycolipides PAS positifs. . Il reste par conséquent la possibilité d'une <u>glyco</u> ou <u>mucoprotéine</u> ou encore d'un <u>mucopolysaccharide</u> neutre étant donné l'absence de métachromasie et celle quasi complète de basophilie. <u>En résumé, ces inclusions seraient essentiellement constituées d'histones auxquelles s'ajouterait, à un certain stade, une substance glucidique.</u>
ons gras ate carmin Alcyan	))) Négatives))		
de BAUER	.très rarement positive.		
'amylase	.Négatif		
de HALE ée par RT et AY	.Les inclusions prennent une teinte jaune, parfois bleue.		
'hyaluroni-	.Négatif		
de UNNA	.elles présentent pour la pyronine une faible affinité qui persiste après traitement par la ribonucléase. .Leur basophilie est faible ou nulle Est augmentée après oxydation par le bichromate de potassium.		
een" à pH 8	.Les inclusions se colorent soit directement, soit après hydrolyse trichloracétique, soit encore après traitement par la ribonucléase.		

cytoplasmiques du fait de l'absence démontrable d'activité phosphatasique acide (cf. tableau XXIV).

Enfin, en 1966, J.E. MALDONADO et coll. (144) se consacrant à l'histochimie de ces corpuscules globuleux dans 19 cas de myélome multiple, admettent que la nature protéique de ces inclusions semble très plausible (cf. tableau XXIV).

5,5 - Sur la signification physiologique des corps nucléaires.

5,51 - Caractère normal ou pathologique de ces inclusions.

L'examen de nos travaux montre que ces inclusions sont surtout observées à l'état pathologique.

Cependant, E. HORSTMANN et coll. (101) s'élèvent contre une telle interprétation et pensent que l'on ne peut pas considérer toutes les inclusions comme l'expression d'un processus morbide. En effet, on observe des inclusions dans un certain nombre de types cellulaires non pathologiques. E. SCHILLER, en 1949 (188) les considère comme des modifications dégénératives des cellules.

D.M. ROBERTSON et J.D. MACLEAN (179) suggèrent qu'on les observe surtout dans les cellules en état de croissance et de division rapide. A. WEBER et coll. (229) considèrent qu'il s'agit dans la corticosurrénale du veau d'un organite normal qui augmente de volume et se différencie sous A C T H. A.F. WEBER et S.P. FROMMES (227) ont de plus montré ces inclusions dans de très nombreux organes normaux chez le veau. M. BOUTEILLE et coll. (24) interprètent ces données de la façon suivante : ils pensent qu'il pourrait s'agir d'un organite nucléaire normal, mais inconstant, capable de se différencier sous l'influence d'agents physiologiques ou pathologiques.

5,52 - Rôle physiologique éventuel de ces inclusions.

A.F. WEBER et coll. (229) suggèrent que le corps nucléaire pourrait constituer un récepteur hormonal dans la cortico-surrénal du veau. En effet, cet organite observé à l'état normal subit sous l'influence de l'A C T H une différenciation globulaire et vésiculaire tout à fait caractéristique.

D'autre part, E. HORSTMANN et coll. (101) ont montré, dans l'épididyme humain, une étroite relation entre la différenciation globulaire du corps nucléaire et la maturation des cellules de l'épididyme. L'ACTH provoquerait donc la transformation des inclusions dans le même sens que celle observée par E. HORSTMANN (101) lors de la différenciation des inclusions nucléaires de l'épididyme.

.../...

s utilisés e 5e type C.N.	Résultats	Auteurs des travaux	Conclusions
s de Whright de May-ld-Giemsa	légèrement basophiles, entourées par un halo profondément basophile (condensation de la chromatine)	MALDONADO J.E. et coll.	MALDONADO J.E. et coll. - La nature protéique semble très plausible.
	négatif	" " "	
	très légère coloration positive au niveau de certaines inclusions	NICANDER J. LEMAIRE J.	NICANDER J. - Les plus grandes inclusions semblent contenir des glycoprotéines.
e	négatif	MALDONADO J.E. et coll.	
udan	négatif	" " "	
	négatif	NICANDER J.	
Toluidine	.les sphérules colorent bien dans le matériel fixé à l'acide osmique et inclus à l'Epon	MALDONADO J.E. et coll.	
	.ne sont jamais métachromatiques	LEMAIRE L.	
	négatif	MALDONADO J.E. et coll.	
	négatif	NICANDER J.	
	éosinophilie intense	" "	
é phospha-ide	nulle, quoique dans le cytoplasme beaucoup de granules semblables avaient une forte activité phosphatase acide	" "	
plomb	affinité pour eux	" "	
ilie et hilie	positives	LEMAIRE L.	
n xantho-ue	positive	" "	
de Millon	positif	" "	
n de ni	positive	" "	

Ces données semblent montrer la possibilité d'une différenciation du "Corps Nucléaire" sous l'influence d'agents physiologiques ou pharmacodynamiques.

5,53 - Rapport avec le nucléole.

Les coupes sériées ont montré dans un grand nombre de cas que les corps nucléaires étaient rangés autour du nucléole et à proximité de celui-ci. De plus, il est assez fréquent d'observer à côté des corps nucléaires tout à fait caractéristiques d'importantes modifications du nucléole : densification, homogénéisation et présence d'inclusions grisâtres, claires, à l'intérieur de la substance nucléolaire. M. BOUTEILLE et coll. (24) ont observé ces inclusions de façon presque constante dans les cylindromes et les épithéliomas épidermoïdes des bronches. N. HINGLAIS-GUILLAUD et coll. en 1961 (97), également J.P. DADOUNE et ABELANET (50) ont remarqué des inclusions intranucléaires semblables à côté des corps nucléaires, respectivement dans le coeur, le col utérin, les adénomes hypophysaires et un adénome leydigien. Ces inclusions sont morphologiquement très comparables aux corps nucléaires du premier type. Elles ont été observées isolément par G. YASUZUMI et coll. (235) ainsi que par W.BERNHARD et N. GRANBOULAN (15).

A.F. WEBER (229) note la proximité du nucléole et du corps nucléaire et suggère pour ce dernier une éventuelle fonction d'organisateur nucléolaire. Cependant, D.M. ROBERTSON et J.D. MACLEAN (179) et de même E. HORSTMANN et coll. (101) n'ont pas observé de telles relations.

5,54 - Rapports avec les virus.

Nous l'avons vu certains auteurs ont pensé que les granulations denses constituant le centre des inclusions pouvaient être interprétées comme des virus. Par exemple, N. GRANBOULAN et coll. (80) ont montré dans les cultures de S V 40 des corps ronds dans le noyau qui avaient l'apparence de corps nucléaires. Ces corps mesuraient environ 0,5 µ de diamètre et certains contenaient des granules en leur centre. Ces auteurs ont considéré que les granules denses centraux étaient des particules virales. D'autres corps ronds de taille semblable, mais entièrement remplis avec des particules de virus S V 40, étaient délimités par une membrane enveloppante.

R. DOURMASHKIN et W. BERNHARD (54) ont noté ces inclusions dans douze cas de Molluscum contagiosum. Ils ont pensé que ces corps étaient en relation avec le développement du virus, ainsi ils furent également trouvés dans les cellules Hela en culture infectée par le virus du Molluscum.

.../...

W. BERNHARD et coll. (14) ont observé un aspect très voisin des corps nucléaires dans des cellules Hela infectées par le virus du Polyome : formations annulaires, ovalaires ou feuilletées.

Par contre G. DE THE et coll. (215), étudiant la tumeur V X 2 du lapin domestique, dérivée du papillome de Shope, signalent que les particules situées au centre des corps nucléaires sont trop inégales de taille, de densité et d'aspect pour représenter des virus.

R. CAPUTO et A.G. BELLONE (40), faisant porter leurs recherches sur la dermatite bulleuse muco-synéchante et atrophiante, se demandent si les corps nucléaires ne seraient pas la trace du passage dans le noyau d'un germe pathogène de nature virale.

R.M. HERNDON et coll. (95) ont examiné aux microscopes optique et électronique le développement des particules virales dans les inclusions de l'encéphalite de Dawson (panencéphalite sclérosante subaiguë). Ces auteurs proposent une différenciation des inclusions nucléoliformes en multitubulaires. Le matériel tubulaire et un peu du matériel nucléaire avoisinant migreraient à travers la membrane nucléaire dans le cytoplasme. Les tubules acquerraient alors une composante dense granulaire et deviendraient fortement positifs aux colorants du R N A et des protéines. Les inclusions cytoplasmiques seraient ainsi formées. Elles se feraient de plus en plus compactes en se développant et en approchant de la périphérie de la cellule. Les particules virales, ensuite bourgeonneraient à travers la membrane plasmatique dans les canaux du réticulum endoplasmique.

5,55 - Relations avec les chromosomes.

J.G. LAFONTAINE (123) à l'occasion d'une étude d'un corps semblable dans les cellules méristématiques de plantes a noté une association des inclusions nucléaires avec les chromosomes et a suggéré que ces corps représenteraient des matériaux ribonucléoprotéines extranucléolaires synthétisés par des sites chromosomiques spécifiques.

5,56 - Le corps nucléaires en tant que signe de dégénérescence cellulaire.

A.F. WEBER et coll. (229) interprètent les modifications du corps nucléaire sous A C T H comme des signes de dégénérescence de cet organite ; il donne lieu en effet, dans ce cas, à des corps multivésiculaires et à des figures myéliniques.

.../...

N. HINGLAIS-GUILLAUD et coll. (97) y voient des résidus d'invaginations cytoplasmiques dans le noyau.

La relative fréquence de cet organite, la différenciation vers des structures plus complexes, et non plus simples, qu'il semble subir dans certaines conditions, le parallélisme de cette différenciation avec celle des cellules épididymaires - E. HORSTMANN et coll. (101) - permettent d'écarter cette hypothèse.

Pour M. BOUTEILLE, S.R. KALIFAT et J. DELARUE (24), le corps nucléaire apparaît plutôt comme un organite traduisant une hyperactivité cellulaire physiologique, pharmacodynamique, tumorale, secrétrice ou élaboratrice de virus que comme traduisant un signe de dégénérescence cellulaire.

Enfin CARAMIA et coll. (42) ont montré, chez des diabétiques, un corps ressemblant au quatrième type, et présentant des granulations au centre. Les auteurs démontrent que ces granulations sont du glycogène. Ils interprètent ces corps glycogéniques comme une condensation de chromatine autour d'un dépôt de glycogène nucléaire à un stade précoce. Mais ils ne sont pas certains de la structure fibrillaire du halo périphérique de leur matériel. Ils ne l'ont vue que très rarement. Pour eux la découverte de telles inclusions irait à l'encontre de la théorie selon laquelle le glycogène nucléaire proviendrait du cytoplasme.

Nous ne pouvons donc certifier que ces corps glycogéniques correspondraient exactement aux corps nucléaires granulaires qui ont été observés ailleurs.

5,6 - A propos des autres inclusions intranucléaires -

5,61 - Les inclusions éosinophiles -

Dès 1932 D.S. RUSSEL (185) signale la présence d'inclusions éosinophiles dans 63 gliomes sur 192 étudiés et constate que 61 % d'entre elles se trouvent dans les glioblastomes polymorphes. A. WOLF et S.T. ORTON, en 1933 (234) trouvent de semblables corpuscules dans 16 glioblastomes sur 33 examinés dans d'autres formes de tumeurs intracraniennes. En 1959 L.W. LAPHAM (130) les observe également dans de nombreuses cellules de glioblastomes, dans les noyaux des tumeurs "à grandes cellules". En 1965, J.S. FROELICH et L.W. LAPHAM (74) en font mention dans des glioblastomes en culture de tissus. D.M. ROBERTSON en 1964 (178) les décrit dans les méningiomes et D.M. ROBERTSON et J.D. MACLEAN en 1965 (179) dans 20 glioblastomes. Ces

inclusions éosinophiles apparaissent également dans les hépatocytes de foies hypertrophiés et dans les cellules tumorales d'hépatomes chez la souris (E.H. LEDUC et J.W. WILSON en 1959 (130) (131) dans les cellules de STERNBERG de la maladie de HODGKIN, (W.BERNHARD et N. GRANBOULAN (14) et dans les cellules basophiles de l'hypophyse (B.J. SERBER (189). Tous ces auteurs les ont trouvées en plus grand nombre dans les tumeurs contenant de nombreux noyaux de forme très irrégulière.

Ces inclusions consistent en agrégats sphériques ou allongés de matériel éosinophile, granulaire homogène, entourés d'une membrane ressemblant à la membrane nucléaire et qui démarque distinctement les inclusions du noyau environnant. Leur taille varie de 1 à 20 µ, comprise pour la majorité d'entre elles entre 2 et 5 µ.

Une inspection minutieuse permet de constater que la structure de la substance contenue dans ces inclusions s'apparente fortement à celle du cytoplasme.

Des essais de coloration ont été faits, notamment avec l'éosine, le réactif de Millon, le bleu azur, le P.A.S., l'hématoxyline, la phloxine, le safran, l'acide périodique (Schiff), le trichrome, l'acide phosphotungstique, l'hématoxyline, le réactif de Feulgen. Les réactions des inclusions à ces divers colorants étaient semblables à celles du cytoplasme périnucléaire.

Les noyaux des cellules comportant des inclusions ont souvent des configurations bizarres avec des indentations profondes. Ces inclusions sont circonscrites par une membrane dont l'intensité de coloration est comparable à celle de la membrane nucléaire et que le microscope électronique révèle de structure identique. Elles contiennent différents éléments : des fibrilles gliales, occasionnellement des mitochondries et des vésicules à surface lisse. Toutes les observations ont permis de remarquer l'analogie frappante de structure et de densité entre ces inclusions et le cytoplasme.

Donc, un examen attentif de l'ultrastructure de ces inclusions et les études histochimiques ont bien montré qu'il s'agissait en fait d'invaginations cytoplasmiques dans le noyau. Ces inclusions éosinophiles seraient formées uniquement de cytoplasme présent dans les replis du noyau et le fait qu'elles apparaissent ou non séparées du cytoplasme serait conditionné par le plan de la coupe. Si au microscope optique ces inclusions comportent une membrane limitante bien définie, au microscope électronique on constate qu'il s'agit d'une membrane nucléaire. Quant à leur portion centrale

.../...

homogène ou granulaire, elle possède des réactions de coloration semblables à celles du cytoplasme. Il s'agit donc bien de cytoplasme et ces inclusions s'identifient à des protrusions du cytoplasme entourées par l'enveloppe nucléaire invaginée. Elles reflètent seulement l'irrégularité de la forme des noyaux plutôt qu'une altération nucléaire spécifique.

5,62 - Autres inclusions intranucléaires.

Des inclusions intranucléaires de morphologie extrêmement variable ont été mises en évidence aussi bien à l'état pathologique qu'à l'état normal chez les espèces les plus diverses. De celles-ci commence à se détacher le cadre des inclusions intranucléaires du type corps nucléaire. De nombreuses autres inclusions, en revanche, restent l'objet de multiples questions concernant leur nature et leur morphologie même. M. BOUTEILLE, Cl. VEDRENNE, A.M. DUPUY-COIN, J. DELARUE (27) ont montré la présence, dans une biopsie cérébrale d'encéphalite nécrosante aiguë, d'inclusions intranucléaires "en empreintes digitales" observées dans les noyaux des cellules gliales du cortex. Ces inclusions sont constituées, en coupes tangentielles, de stries arrangées parallèlement entre elles de sorte que la distance entre deux lignées denses est d'environ 300 Å. Ces structures linéaires forment ainsi sur les coupes une aire ovalaire de 1,8 µ de largeur en moyenne. En coupes transversales, l'épaisseur de ces structures semble faible, 0,25 µ, et la striation y est retrouvée.

En coupe tangentielle, comme en coupe transversale, les structures parallèles semblent enrobées dans une substance granuleuse ou filamenteuse qui leur fait une capsule. Ces inclusions en "empreintes digitales" observées dans cette encéphalite n'avaient pas été encore, à notre connaissance, mises en évidence au microscope électronique. On relève cependant dans la littérature un certain nombre d'images relativement comparables.

Il en est ainsi des inclusions décrites par U. SMITH et D.S. SMITH (194) chez un insecte, Carausius Morosus. Elles mesurent de 0,5 µ en moyenne et consistent en structures tubulaires d'un diamètre de 180 à 200 Å, avec une périodicité de centre à centre de 270 à 290 Å.

R.L. CHANDLER et R. WILLIS (47) ont montré dans les neurones du rat et de la souris des inclusions similaires mais annulaires d'un diamètre de 0,6 à 1,8 µ et constituées de fibrilles de 70 Å, avec une périodicité de centre à centre de 110 Å

.../...

D'autres inclusions assez différentes ont été décrites. Il en est ainsi des microtubules intranucléaires observés dans divers types de divisions cellulaires à l'état normal, cf. O. BEHNKE et A. FORER (10). Il en est ainsi également des inclusions cristalloïdes constatées par S. KARASAKI (110) chez Arbacia punctulata et par W.R. RICHTER, R.J. STEIN et coll. (174) dans le foie du chien. Plus proches des inclusions en "empreintes digitales" seraient les fibrilles intranucléaires de P.R. BURTON et W.H. VENSEL (38) présentes dans les noyaux des cellules acineuses du pancréas de lézard, mais il s'agit là de fibrilles disposées de façon très différente.

D'autre part R.M. HERNDON et L.J. RUBINSTEIN (95) ont récemment signalé, dans les panencéphalites sclérosantes subaiguës, la présence d'inclusions tubulaires qui apparaissent parfois étroitement accolées dans une structure pseudo-cristalline.

Dans la même affection, G.M. ZU RHEIN et SHI-MING-CHOU (241) décrivent des inclusions de type tubulo-fibrillaire.

6.- CONCLUSION et RESUME -

6,1 - Nous avons étudié les inclusions intranucléaires trouvées dans un tissu normal : l'épididyme de chien (deux cas) et dans un tissu pathologique : la sarcoïdose (trois cas). Nous avons observé cinq types d'inclusions :

- Les inclusions du premier type sont les plus fréquentes. On voit en nombre variable dans le noyau des taches grisâtres, homogènes, et finement granuleuses, séparées du nucléoplasme par un halo clair. Leur taille est de 0,5 µ en moyenne.

- Le second type est caractérisé par des microfilaments concentriquement enroulés et ne contient pas de granules. Leur taille est plus grande : 0,8 µ.

- Le troisième type est identique au précédent mais, de plus, comporte en son centre quelques granules osmiophiles et denses. La taille est également de 0,8 µ en moyenne.

- Le quatrième type se distingue du précédent par l'abondance des granules osmiophiles au centre de l'inclusion, soit bien groupés et serrés les uns contre les autres, soit au contraire lâches et dispersés.

Ces quatre types morphologiques, que nous avons décrits, possèdent des caractères communs : une capsule microfilamenteuse qui semble se charger progressivement en son centre de granules osmiophiles. Nous avons donc proposé une différenciation de ces

.../...

types d'inclusions allant du premier type, le plus simple, vers le quatrième type.

Nous avons également montré que, très souvent, les inclusions filamenteuses du deuxième type et les inclusions granulaires du troisième type ne sont qu'un seul et même organite dont la section donne un aspect différent à des niveaux différents.

6,2 - Le cinquième type d'inclusions que nous avons observé seulement dans l'épididyme de chien (dans les cellules cylindriques) semble constituer, en effet, une inclusion d'un type particulier. Il s'agit de globules homogènes arrondis, très denses aux électrons, et très osmiophiles. Ces corpuscules sont situés dans des vacuoles nucléaires. On en observe tantôt un seul par vacuole, tantôt plusieurs de taille variable. Parfois, les corpuscules siègent directement dans le nucléoplasme. On trouve fréquemment dans un même noyau des inclusions de type différent.

Nous avons discuté, en ce qui concerne ce cinquième type d'inclusion, la possibilité qu'il s'agisse d'invaginations cytoplasmiques de globules dans le noyau. En effet, nous avons observé sur le bord vacuolaire une structure qui rappelle la membrane nucléaire interne avec, à son contact, la Lamelle Dense et des amas de chromatine semblables à la chromatine marginale des noyaux. En faveur de cette hypothèse, ajoutons également les arguments suivants :

- présence de ribosomes dans des inclusions intranucléaires,
- siège cytoplasmique de globules absolument comparables à ceux contenus dans le noyau,
- communication du contenu de l'inclusion avec le cytoplasme.

6,3 - D'autre part, nous avons fait un dénombrement de ces inclusions intranucléaires à l'aide de méthodes statistiques. Deux modèles ont été étudiés. Dans le premier modèle, nous supposons que les inclusions nucléaires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux. Dans le second, nous admettons que chaque noyau contient au moins une inclusion nucléaire et que les inclusions nucléaires surnuméraires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux. De cette étude statistique nous pouvons conclure que les deux possibilités ne s'éliminent pas. Mais de la comparaison de nos données avec celles de la littérature, nous pensons pouvoir dire qu'il s'agit d'un organite constant subissant une différenciation sous l'influence de divers facteurs : physiologiques, inflammatoires, pharmacologiques, tumoraux, secrétoires, viraux.

6,4 - En ce qui concerne leur répartition dans les tissus, les corps nucléaires sont observés dans de nombreux tissus normaux. Mais il s'agit alors plutôt des inclusions des deux premiers types. Les corps nucléaires sont surtout retrouvés dans diverses conditions pathologiques. Les tumeurs viennent en tête, tumeurs malignes

.../...

(glioblastome polymorphes, lymphosarcomes), ou bénignes (méningiomes). Puis viennent les affections virales (panencéphalites sclérosantes subaiguës). Ces inclusions ont été également mises en évidence dans certaines maladies de système (sarcoïdose), dans des hémopathies (maladie de Hodgkin), dans des affections dermatologiques (psoriasis, dermatoses bulleuses du groupe pemphigus), enfin dans le diabète.

6,5 - Nous nous sommes également intéressés à l'étude histochimique de ces inclusions. Il semble que les corps nucléaires filamenteux donnent des réactions négatives pour le D N A. Le composant majeur des inclusions du quatrième type serait, d'après certains auteurs, de nature ribonucléoprotéique. Dans un cas il a été démontré que les granules contenus dans des inclusions du quatrième type seraient du glycogène. Pour ce qui est du cinquième type, leur nature protéique semble très vraisemblable.

6,6 - En ce qui concerne le rôle des corps nucléaires, il existe de nombreuses propositions. Pour plusieurs auteurs les granules denses au centre des inclusions seraient des virus. D'autres suggèrent que le corps nucléaire serait un organisateur nucléolaire. D'autres enfin ont pensé que les corps nucléaires avaient des relations avec les chromosomes. En fait, toutes ces conceptions sont sujettes à caution.

Terminons par deux hypothèses qui s'opposent complétement. Si certains chercheurs font des corps nucléaires un stigmate de dégénérescence nucléaire, d'autres, au contraire, sont d'avis qu'il s'agit d'organites en rapport avec des cellules à métabolisme très actif, qui seraient le siège d'une intense élaboration de protéines.

6,7 - Nous avons enfin passé en revue la bibliographie concernant les autres types d'inclusions intranucléaires :

- les inclusions éosinophiles
- les inclusions de types divers, dont les inclusions en "empreintes digitales" dans l'encéphalite nécrosante aiguë que nous avons personnellement étudiées.

INCLUSIONS NUCLEAIRES

MODELE MATHEMATIQUE et RESULTATS

A - Le problème posé

Bien que les noyaux étudiés aient des tailles et des formes variables, nous les assimilerons à des sphères de même taille, c'est-à-dire ayant comme rayon R leur rayon moyen. Nous assimilerons de la même façon les inclusions nucléaires (nuclear body) à des sphères de rayon r.

Le problème posé est de déterminer la distribution du nombre des inclusions nucléaires dans les noyaux, et en particulier d'essayer de répondre à la question : les résultats observés sont-ils compatibles avec l'hypothèse de la présence d'au moins une inclusion nucléaire par noyau ?

De façon plus précise nous avons cherché à confronter les observations aux deux modèles suivants :

Modèle (I) - Les inclusions nucléaires sont réparties au hasard dans l'ensemble des noyaux.

Modèle (II) - Il existe une inclusion nucléaire par noyau, à laquelle s'ajoutent un certain nombre d'autres inclusions, réparties, elles, au hasard dans l'ensemble des noyaux.

La première difficulté expérimentale vient évidemment du fait qu'on ne dispose que d'une coupe au maximum par noyau, coupe qui peut passer ou non par les inclusions nucléaires éventuellement contenues dans ce noyau.

... / ...

La seconde difficulté est que les inclusions nucléaires se présentent souvent, lorsqu'elles sont multiples, en groupes plus ou moins compacts et non de façon isolée. Il n'est dès lors pas possible de les considérer comme des particules indépendantes : nous avons donc dénombré les amas d'inclusions et non les inclusions elles-mêmes.

B - Méthodologie

La méthodologie utilisée sera exposée sur un exemple, celui du malade JEA... pour lequel ont été observés 167 coupes de noyaux contenant de 0 à 4 amas d'inclusions nucléaires réparties selon le tableau 1 ci-dessous

Nombre d'amas	0	1	2	3	4	Total
Nombre de noyaux	100	46	14	5	2	167

TABLEAU 1 : Répartition des amas du malade JEA...

1) - Modèle (I)

Le nombre réel d'amas d'inclusions nucléaires par noyau est distribué selon une loi de Poisson (c'est un résultat classique dans ce genre de problèmes). La probabilité qu'un noyau contienne exactement k amas d'inclusions est donc donnée par la formule

$$\boxed{P_K = e^{-\mu} \frac{\mu^k}{k!}}$$

où e désigne la base des logarithmes népériens
et où μ est le nombre moyen d'amas par noyau(*)

.../...

On rappelle que k! se lit "factorielle k" et vaut k! = 1x2x3x..xk et que 0! = 1

Chaque amas d'inclusions a la probabilité p d'apparaître sur la coupe (où p dépend des rayons respectifs du noyau et de l'amas) ; on peut montrer que dans ces conditions la probabilité de trouver exactement k amas sur la coupe est encore donnée par une loi de Poisson de paramètre μp, nombre moyen d'amas présents sur une coupe, c'est à dire par

$$\boxed{P'_k = e^{-\mu p} \frac{(\mu p)^k}{k!}}$$

soit en particulier $P'_0 = e^{-\mu p}$

$$P'_1 = e^{-\mu p} \mu p$$

$$P'_2 = e^{-\mu p} \frac{(\mu p)^2}{2}$$

etc ...

Pour savoir si le modèle est acceptable il suffit de comparer la distribution observée à une distribution de Poisson, après avoir estimé μp par le nombre moyen d'amas observés soit $\frac{(46\times1)+(14\times2)+(5\times3)+(2\times4)}{167} = 0,58$

TABLEAU 2 : Ajustement des résultats de JEA... à une loi de Poisson

	Amas	0	1	2	3 ou 4	Total
Nombre de noyaux	Observés	100	46	14	7	167
	Calculés si Loi de Poisson	93,5	53,5	15,0	5,0	167

La différence entre la distribution observée et la distribution calculée sous l'hypothèse d'une loi de Poisson n'est pas significative ($\chi^2 \simeq 2$ à 2 d.d.l.). Le modèle proposé est donc acceptable.

... / ...

2) - Modèle (II)

Le nombre réel d'amas d'inclusions nucléaires par noyau est $1 + X$ où X est distribué selon une loi de Poisson de paramètre $(\mu - 1)$, où μ désigne toujours le nombre moyen d'amas par noyau. On a donc

$$\boxed{\begin{aligned} P_0 &= 0 \\ P_k &= e^{-(\mu-1)} \frac{(\mu-1)^{(k-1)}}{(k-1)!} \quad \text{pour } k \geq 1 \end{aligned}}$$

On peut montrer que la probabilité de trouver exactement k amas sur une coupe est alors donnée par une loi dont les premiers termes sont

$$P''_0 = e^{-\mu p} \left[(1-p)\, e^{p}\right]$$

$$P''_1 = e^{-\mu p}\, \mu p \left[e^{p} \left(1+\frac{p}{\mu} - p\right)\right]$$

$$P''_2 = e - \mu p \left(\frac{\mu p}{2}\right)^2 \left[(\mu + p - \mu p + 1) \frac{\mu-1}{\mu^2} e^{p}\right]$$

etc ...

On remarque que, lorsque p tend vers 0, les expressions entre crochets tendent vers 1 pour P''_0 et P''_1 et vers $(1 - \frac{1}{\mu^2})$ pour P''_2. En confrontant ces expressions avec celles du modèle 1, on constate donc que

$$P''_0 \rightarrow P'_0$$

$$P''_1 \rightarrow P'_1$$

$$P''_2 \rightarrow P'_2 \left(1 - \frac{1}{\mu^2}\right)$$

C'est dire que plus p est petit, plus les probabilités d'observer 0 ou 1 amas d'inclusions nucléaires par noyau sont voisines sous les deux modèles. Les termes P'_2 et P''_2 diffèrent par le facteur $(1 - \frac{1}{\mu^2})$ qui lui aussi est petit si μ n'est pas trop voisin de 1.

En conclusion, lorsque p est petit et μ pas trop voisin de 1, les deux modèles sont très proches, et il est extrêmement difficile de les départager expérimentalement.

En fait la valeur de p est effectivement petite puisque les inclusions nucléaires sont petites par rapport au volume du noyau. On peut estimer sa valeur par le rapport des diamètres observés des coupes d'inclusions et de noyaux, qui est de l'ordre de 10 % (cf annexe 1). On trouve ainsi pour le malade JEA... une valeur $\mu = \frac{0,58}{0,10} = 5,8$ -assez différente de 1- et une distribution théorique donnée par le tableau 3

Amas	0	1	2	3 ou 4	Total
Nombre de noyaux	93,0	54,9	15,5	3,6	167

TABLEAU 3 : Distribution théorique du malade JEA... sous le modèle II (avec p = 0,10)

distribution qui est très proche de la distribution de Poisson établie pour le modèle(I) (tableau 2).

La probabilité de couper un amas d'inclusions est en réalité un peu plus grande, mais même si l'on donne à p la valeur 20 % on trouve la distribution du tableau 4

Amas	0	1	2	3 ou 4	Total
Nombre de noyaux	91,3	57,6	15,2	2,8	167

TABLEAU 4 : Distribution théorique du malade JEA... sous le modèle II (avec p = 0,30)

qui diffère très peu de la précédente.

... / ...

- Résultats

Quatre sujets ont été étudiés : deux malades JEA... et DUM... atteints de sarcoïdose, et deux chiens (épididyme) n° 1 et n° 2. Les résultats figurent sur le tableau 5.

On constate sur ce tableau que :

a) - pour les malades : les deux modèles, comme cela a été souligné dans leur exposé, donnent des résultats très proches, et il n'est pas possible de trancher entre eux. Les données observées sont compatibles avec ces modèles pour JEA... Pour DUM... par contre un écart significatif

	Malades		Epididymes	
	JEA...	DUM...	N° 1	N° 2
ion e	Amas 0 1 2 3ou+ Noy. 100 46 14 7	0 1 2 3ou+ 37 9 5 3	0 1 2ou+ 273 51 0	0 1 2ou+ 142 25 1
n de µP	0,58	0,52	0,16	0,16
ion théorique ypothèse de (modèle I)	0 1 2 3ou+ 94 53 15 5	0 1 2 3ou+ 32 17 4 1	0 1 2ou+ 277 44 3	0 1 2ou+ 143 23 2
ervé par ce modèle	Non Significatif	Significatif à 2 %	Significatif à 5 %	Non Significatif
ion théorique odèle II 0,10	0 1 2 3ou+ 93 55 15 4	0 1 2 3ou+ 32 17 4 1	0 1 2ou+ 275 46 3	0 1 2ou+ 143 24 1
ervé par ce modèle	Non Significatif	Significatif à 2 %	Non Significatif	Non Significatif

TABLEAU 5 : Résultats généraux

... / ...

apparaît. Cet écart ne semble pas dû à une "condensation" plus importante des inclusions en amas pour DUM ... que pour JEA ... puisque les données de base sont très semblables pour les deux malades (tableau 6).

	Noyaux	Inclusions	Amas	Nombre moyen d'inclusions par amas
DUM...	54	38	28	1,36
JEA...	167	135	97	1,39

TABLEAU 6 : Inclusions et Amas d'inclusions

Aucun des deux modèles ne rend donc parfaitement compte de la situation pour DUM ...

b) - pour les épididymes : le modèle (II) parait un peu plus satisfaisant dans l'ensemble que le modèle (I) puisque pour les deux épididymes les données sont compatibles avec le modèle (II) alors que pour l'épididyme n° 1 l'écart avec le modèle (I) est significatif. Les distributions théoriques sont cependant très proches sous les deux modèles, et il faut considérer cette conclusion avec circonspection.

En conclusion : on peut donc admettre le modèle (II) avec une très légère préférence par rapport au modèle (I) pour l'épididyme ; on ne peut trancher sur la base des seules données observées pour la sarcoïdose.

D - Contrôle de la méthode sur le nucléole

Si on avait cherché à appliquer la méthode à l'étude du nucléole (c'est à dire à trancher, au vu des observations, entre le modèle (I) et le modèle (II))on aurait trouvé les résultats qui figurent au tableau 7

TABLEAU 7 : Application de la méthode au nucléole

	Malades												Epididymes								
	JEA...				DUM...				N° 1				N° 2								
tion ée	Nucléole	0	1	2et+	0	1	2et+		0	1	2et+		0	1	2et+		0	1	2et+		
	Noyaux	129	38	0	36	18	0		248	76	0		139	29	0						
on de μp	0,23				0,33				0,24				0,17								
tion théorique odèle I)		0	1	2et+	0	1	2et+		0	1	2et+		0	1	2et+						
		133	30	4	39	13	2		255	61	8		136	29	3						
	Significatif				Presque Significatif				Très Significatif				Non Significatif								
tion théorique odèle II) p = 20 %		0	1	2et+	0	1	2et+		0	1	2et+		0	1	2et+						
		130	37	0	38	14	2		250	72	2		139	29	0						
	Non Significatif				Non Significatif				Non Significatif				Non Significatif								

Le calcul exact des effectifs théoriques n'est pas possible ici car l'estimation de μ obtenue pour p = 0,20 est plus petite que 1 ce qui n'est admis ni dans le modèle (I) ni dans le modèle (II). On a fait le calcul pour la valeur maximale admissible de p soit 0,17.

... / ...

Clairement, le modèle (II) rend mieux compte des résultats observés que le modèle (I). On aurait donc conclu qu il existe un nucléole par noyau - de préférence à l'hypothèse d'une répartition au hasard des nucléoles dans l ensemble des noyaux - La méthode aurait donc donné un résultat satisfaisant.

D - Rapports entre l'observation des nucléoles et des inclusions nucléaires

Le tableau 8 fournit les données.

	Malades						Epididymes				
	0	1	2	3ou+	Moyenne		Amas	0	1	2ou+	Moyenne
ole nt	14	13	5	6	1,08	N°1	Nucléole présent	62	14	0	0,18
t	86	33	9	1	0,42		Absent	211	37	0	0,15
	0	1	2	3ou+	Moyenne		Amas	0	1	2ou+	Moyenne
ole nt	9	3	3	3	1,00	N°2	Nucléole présent	21	8	0	0,28
t	28	6	2	0	0,28		Absent	121	17	1	0,14

TABLEAU 8 : Relation entre la présence des molécules et des inclusions

Pour les épididymes la distribution des inclusions est la même que le nucléole soit présent ou absent, pour les sarcoïdoses par contre les inclusions sont significativement plus nombreuses lorsque le nucléole est présent (cf moyennes du tableau 8). Bien entendu le nucléole et les inclusions ont d autant plus de chances de figurer sur une coupe que le

diamètre de cette coupe est plus grand. Nous avons donc étudié la relation entre présence du nucléole et des inclusions à diamètre de coupe constant. La différence observée disparait alors complètement pour DUM... et est considérablement affaiblie pour JEA... On peut donc penser qu'elle n'est que le reflet du mode d'observation.

En conclusion : on peut admettre que les inclusions nucléaires sont disposées au hasard dans le noyau par rapport au nucléole.

* *
*

Annexe 1

1 - Si on coupe au hasard une sphère de rayon R, on peut montrer que la loi de densité de probabilité du rayon y de la coupe est

$$g(y) = \frac{y}{R\sqrt{R^2 - y^2}}$$

L'espérance mathématique de y est

$$E(y) = \int_0^R y\, g(y)\, dy = \frac{\Pi}{4} R$$

On peut donc calculer une estimation de R en divisant le rayon moyen observé par $\frac{\Pi}{4} = 0{,}785$. Cette estimation est valable même si les sphères n'ont pas toutes le même rayon : la valeur obtenue est alors une estimation du rayon moyen des sphères.

... / ...

2 - La probabilité qu'une section d'une sphère de rayon R rencontre une petite sphère de rayon r incluse dans la sphère R est donnée par le rapport du volume "exploré" par la coupe au volume de la sphère, soit

$$p = \frac{\int_0^R 2\Pi\, y^2\, r\, g\,(y)\, dy}{\frac{4}{3}\,\Pi\, R^3} = \frac{r}{R}$$

Il peut donc être estimé par le rapport des rayons <u>observés</u> (le terme $\frac{\Pi}{4}$ figurant au numérateur et au dénominateur s'éliminant alors).

3 - Pour les données étudiées, on a obtenu les résultats suivants (tableau 9)

	Malades		Epididymes	
	JEA...	DUM...	N° 1	N°2
2R	5,1		6,2	6,5
2r	0,7		0,6	0,7
$p = \frac{r}{R}$	0,13		0,10	0,11

P. LAZAR - 4 avril 1968

- B I B L I O G R A P H I E -

1.- ADAMS J.M.
Clinical pathology of measles encephalitis and sequelae.
Neurology, january 1968, 18 part. 2., 52-56.

2.- ADAMS J.M., BAIRD C. and FILLOY L.
Inclusion bodies in measles encephalitis
J. Amer. med. Ass. 1966, 195, 290.

3.- AFZELIUS B.A.
The occurence and structure of microbodies -
J. Cell Biol. 1965, 26, 835 - 843.

4.- ALFERT M and GESCHWIND I.
A selective staining method for the basic proteins of cell nuclei
Proc. of the Nat. Acad. Sci. 1953 t. 39 p. 991-999.

5.- ALTMANN, H.W. u J. HAUBRICH
über hepatozelluläre Mitosestörungen und Kerneinschlüsse nach wiederholten Colchicingaben.
Beitr. path. Anat. 1965, 131, 355-394.

6.- APITZ, K
Uber die Bildung Russellscher Körperchen in den Plasmazellen multipler Myelome = 2. Beitrag zur Pathologie des Zellkernes.
Arch. Path. Anat. (Aug 6), 1937, 300, 113-129.

7.- BARGMANN, W.
Uber Kernsekretion in der Neurohypophyse des Menschen
Z. Zell forsch 1943 a, 32, 394-400

8.- BARGMANN W.
Die Epiphysis cerebri In : W Möllendorff, Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.
Bd. VI/4 S. 309-502 Berlin : Springer 1943 b.

9.- BEAVER, D.L., and CHEATHAM, W.J.
Electron microscopy of junco pox.
Am. J. Path, 1963, 42, 23-39.

10.- BEHNKE O., FORER A.
Intranuclear microtubules
Science, 1966, 153, 1536-1537.

11.- BELLONE A.G., CAPUTO R.
Sulla presenza di particolari microcorpi intranucleari nella dermatite Bollosa mucosinechiante ed atrofizzante. Osservazioni al microscopio elettronico.
Giornale Italiano di Dermatologia, 1966, 107, 429-436.

.../...

12.- BELLONE, A.G., CAPUTO, R. and CLEMENTI F.
Sulle presenza di microcorpi intranucleari in cellule epidermiche di dermatosi bollose del gruppo pemfigo. Osservazioni al microscopi elletronico.
G. Ital. Derm. 1964, 105, 13.

13.- BENCOSME S.A., ALLEN, R.A. ; AND LATTA H.
Functioning Pancreatic Islet cell Tumours Studied Electron. Microscopically, Amer J Path. 1963, 42, 1-21.

14.- BERNHARD W., FEBVRE H.L. et CRAMER R.
Mise en évidence au microscope électronique d'un virus dans des cellules infectées in vitro par l'agent du polyome.
C.R. Acad. Sci, 1959, 249, 483-485.

15.- BERNHARD W. and GRANBOULAN N.
The fine structure of the cancer cell nucleus.
Exper. Cell Res. 1963, suppl. 9, 19-53.

16.- BERNHARD W. and LEPLUS R.
Fine structure of the Normal and Malignant Human Lymph node.
Paris : Gauthier-Villars 1964 p. 70.

17.- BESSIS M.
Cytology of the Blood and Blood Forming Organs
New-York = Grune et Stratton Inc 1956 pp. 629.

18.- BESSIS M. and THIERY J.P.
Etude au microscope électronique des hémosarcomes humains : III. Leucémies à cellules-souches, Erythrémies, Réticulo-lymphosarcomes, Maladie de Hodgkin, Plasmocytomes.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1962, 2, 577-601.

19.- BESTETTI-BOSISIO M. and LANZAVECCHIA G.
Aspects ultra-structuraux des Plasmocytes d'un nodule myélomateux osseux.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1965, 5, 221, 240.

20.- BINGGELI, M.F.
Abnormal intranuclear and cytoplasmic formations associated with a chemically induced, transplantable chicken sarcoma.
J. Biophys. Biochem. Cytol, 1959, 5, 143-152.

21.- BLAND, J.O.W. and RUSSEL D.S.
Histological types of meningiomata and a comparison of their behaviour in tissue culture with that of certain normal human tissu
J. Path. Bact., 1938, 47, 291-309.

22.- BLOOM F.
Pathology of the Dog and Cat - The Genitourinary System, with Clinical Considérations.
American Veterinary Publications, Inc, Evanston, 1954, pp. 9-1

.../...

23.- BOUTEILLE M., FONTAINE C., VEDRENNE Cl. and DELARUE J.
Sur un cas d'encéphalite subaigüe à inclusions
Etude anatomo-clinique et ultrastructurale.
Rev. Neurol. 1965, 118, 454-458.

24.- BOUTEILLE M., KALIFAT S.R. et DELARUE J.
Ultrastructural variations of nuclear bodies in human diseases.
J. Ultrastruct. Res. 1967, 19, 474-486.

25.- BOUTEILLE M., KALIFAT S.R. et DELARUE J.
Etude ultrastructurale de divers types d'inclusions intranucléaires.
Colloque de la Société Française de Microscope Electronique,
Bordeaux, 1966, J. Microsc. 1967.

26.- BOUTEILLE M., KALIFAT S.R., DUPUY-COIN A.M. et DELARUE J.
Inclusions intranucléaires observées au microscope électronique au
cours de la carcinogénèse dans la poche jugale du Hamster.
Annales d'Anatomie pathologique, 1967, tome 12, n°3, pp.265 à 27

27.- BOUTEILLE M., VEDRENNE CL., DUPUY-COIN A.M., DELARUE J.
Inclusions Intranucléaires particulières observées au microscope
électronique dans un cas d'encéphalite aigüe nécrosante.
Annales d'Anatomie pathologique, 1967, tome 12, n°4, p. 403 à 41

28.- BRAIN W.R., GREENFIELD J.G. and RUSSEL D.S.
Subacute inclusion encephalitis (Dawson type).
Brain 1948, 71, 365.

29.- BRITTIN G.M., TANAKA Y. and BRECHER G.
Intranuclear Inclusions in Multiple Myeloma and Macroglobulenemia.
Blood (March) 1963, 21, 335-351.

30.- BRODY I.
The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as
revealed by electron microscopy. 1. The dermo-epidermal. Junction
and stratum basale in parakeratosis without keratohyaline.
J. Ultrastruct. Res. 1962, 6, 304-323.

31.- BRODY I.
The ultrastructure of the epidermis in psoriasis vulgaris as
revealed by electron microscopy. 2 The stratum spinosum in
parakeratosis without keratohyalin.
J. Ultrastruct. Res. 1962, 6, 324-340.

32.- BROOKS R.E. and SIEGEL B.V.
Normal human lymph node cells = an electron microscopic study.
Blood 1966 27 - 687.

33.- BROOKS R.E. and SIEGEL B.V.
Nuclear Bodies of normal and pathological human
lymph node cells = An electron microscopic study
Blood 1967, 29 n°2 (February) 269-275.

.../...

34.- BROWICZ
Meine Ansichten über den Bau der Leberzelle
Virchow. Arch. Path. Anat. 1902, 168, 1-22.

35.- BUCCIARELLI E., RABOTTI G.F. and DALTON A.J.
Ultrastructure of meningeal tumors induced in dogs with Rous sarcoma virus.
J. Nat. Cancer Inst 1967, 38, 359.

36.- BUCCIARELLI E., RABOTTI G.F. and DALTON A.J.
Ultrastructure of gliomas induced im Hamsters with Rous sarcoma virus
Ibid 1967, 38, 865.

37.- BURKET J. and CAPLAN, R.
Multiple self healing epithelioma
Arch. Derm. (Chicago) 1964, 90, 7.

38.- BURTON P.R., VENSEL W.H.
Ultrastructural studies of normal and alloxan treated islet cells of the pancreas of the Lizard, Eumeces-fasciatus.
J. Morph, 1966, 118, 91-118.

39.- BÜTTNER D.W. et HORSTMANN E.
Das Sphaeridion, eine weit verbreitete Differenzierung des Karioplasma.
Z. Zellforsch 1967, 77, 589-605.

40.- CAPUTO R. and BELLONE A.G.
On a new type of intranuclear microbodies observed in Bullous muco-synechial and atrophic dermatitis (ocular Pemphigus).
The journal of Investigative Dermatology 1966, vol.47 n°2, 141-146.

41.- CAPUTO R. and LOMBARDI L.
Quadri ultrastrutturali dell'epidermide umana normale
Atti. Accad. Med. Lombard 1963, 18, 72.

42.- CARAMIA F., GHERGO G.F. and MENGHINI G.
A Glycogen Body in Liver Nuclei
J. Ultrastruct. Res. 1967, 19, 573-585.

43.- CARASSO N. and FAVARD P.
Microtubules fusoriaux dans les micro et macronucleus de ciliés péritriales en division.
J. Microscopie 1965, 4, 395-402.

44.- CARO L.G.
Electron microscopic radioautography of thin sections : The olgi zone as a site of protein concentration in pancreatic acinar cells.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1961, 10, 37-45.

.../...

45.- CARO L.G. and PALADE G.E.
Protein Synthesis, Storage and Discharge in the Pancreatic Exocrine Cell : An Autoradiographic Study.
J. Cell Biol. 1964, 20, 473-495.

46.- CHANDLER R.L.
Intranuclear structures in neurones
Nature, Lond. 1966, 209, 1260-1261.

47.- CHANDLER R.L., WILLIS R.
An intranuclear fibrillar lattice in neurons
J. Cell, Sci., 1966, 1, 283-286.

48.- CHENG.MEI Shaw
Electron microscopic observations in subacute sclerosing panencephalitis.
A supplementary report.
Neurology january 1968, 18. Part 2 - 144-145.

49.- COWDRY, E.V.
The problem of intranuclear inclusions in virus diseases
Arch. Path. 1934, 18, 527-542.

50.- DADOUNE J.P. et ABELANET R.
Etude ultrastructurale de la cellule de Leydig du testicule d'un pseudo-hermaphrodisme mâle et d'un adénome leydigien = observations préliminaires.
Journal de Microscopie, 5, 1966 p. 39 a.

51.- DAVID H.
Physiologische and pathologische Modifikationen der submikroskopischen Kernstruktur. I. Das Karyoplasma. Kerneinschlüsse.
Z. mikr-anat. Forsch. 1964, 71, 412-456.

52.- DAWSON J.R.
Cellular inclusions in cerebral lesions of lethargic encephalitis
Amer J. Path. 1933, 9, 7.

53.- DOKHTE GHARAGOZLOU I.
Existence d'inclusions d'ultrastructure lamellaire dans le noyau de certains bactériocytes du tissu adipeux de Periplaneta americana (Insecte Blattidae).
C.R. Acad. Sc. Paris 1967, 264, 1056-1057.

54.- DOURMASHKIN R. and BERNHARD W.
A Study with the Electron Microscope of the Skin Tumour of Molluscum Contagiosum.
J. Ultrastruct. Res. 1959, 3, 11-38.

55.- DOURMASHKIN R. et FEBVRE H.L.
Culture in vitro sur des cellules de la souche Héla et identification au microscope électronique du virus du Molluscum Contagiosum.
C.R. Acad. Sci, 1958, 246, 2305-2310.

.../...

56.- DUBREUIL G. and FAVRE M.
Nature et signification des corps de Russell.
C.R. Soc. Biol. 1914, 77, 372-374.

57.- DUC NGUYEN H. and ROSENBLUM E.N.
Immuno electron microscopy of the morphogenosis of mumps virus.
J. Virol. 1967, 1, 415.

58.- DÜLLMANN J. und W. LIERSE
Mündliche Mitteilung 1966.

59.- EBERL - ROTHE G.
EiweissKristalle in tierischen und menschlichen Zellen.
Protoplasmatologia, 1966, 2 B 2 b, 1-39.

60.- ELLIOTT A.M.
The fine structure of Tetrahymena pyriformis during mitosis in the cell in mitosis (L.Levine editor), New-York.
Academic Press, Inc, 1963, 107.

61.- ELLIOT A.M., KENNEDY J.R. and BAK I.J.
Macronuclear events in synchronously dividing Tetrahymena pyriformis.
J. Cell Biol. 1962, 12, 515.

62.- ENDO H., AOKI M., and AOYAMA Y.
Formation of Nuclear Inclusion Bodies in Tissue Culture Cells by 4-Nitroquinoline N-Oxide.
Ibid. 1959, 50, 209-17.

63.- ENDO H., TAKAYAMA S., KASUGA T. and OHASHI M.
Histochemical Studies on Nuclear Inclusion in Tissue Culture Cells Induced by 4 - Nitroquinoline N-Oxyde.
Gann, 1961, 52, 173-177.

64.- ESSNER E. and NOVIKOFF A.B.
Localization of acid phosphatase activity in hepatic lysosomes by means of electron microscopy.
J. Biophys - Biochem Cytol. 1961, 9, 773-784.

65.- FALLER A.
Uber den mikroskopisch nachweisbaren Austritt von Kernstoffen in das Zellplasma der Epithelzellen des Ductus Epididymidis des Menschen.
Z. Zellforsch 1944, 33, 289-298.

66.- FARQHAR M.G. and PALADE G.E.
Functional Evidence for the Existence of a Third Cell Type in the Renal Glomerulus-Phagocytosis of filtration residues by a distinctive "third" cell.
J. Cell Biol. 1962, 13, 55-87.

67.- FAVRE M. and DUBREUIL G.
Cellules à grains fuchsinophiles ou "corps de Russel" - Rapports de ces corps avec les granulations oxyphiles des plasmazellen.
C.R. Soc. Biol. 1914, 77, 317-320.

.../...

68.- FEBVRE H., ROTHSCHILD L., ARNOULT J. and HAGUENAU F.
In vitro malignant conversion of rat embryonic cell lines with the Bryau strain of Rous sarcoma virus.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 1964, 17, 459.

69.- FISCHMANN C.F., and RUSSELL D.S.
The occurence of intranuclear inclusions in cultures of foetal leptomeninges.
J. Path. Bact., 1940, 50, 53-59.

70.- FORCK G., FROMME H.G. and JORDAN P.
Zur Virusätiologie des Keratoakanthoms
Hautarzt, 1965, 16, 153.

71.- FOSTER C.L., YOUNG B.A., ALLANSON M. and CAMERON E.
Nuclear Inclusions in the Adenohypophysis of the rabbit.
J. Endocrin 1965, 33, 159-160.

72.-
73.- FRIEDLAENDER - BINGELLI M.
Abnormal Intranuclear and cytoplasmic formations associated with a chemically induced transplantable chicken sarcoma.
J. Bioph. Biochem. Cytol. 1959, 5, 143-152.

74.- FROELICH J.S. and LAPHAM L.W.
Tissue culture studies of gliomas - I. Intranuclear Inclusions in Glial Cells.
Amer J. Path 1965, 47 n° 1, 147-158.

75.- FROELICH J.S., LAPHAM L.W., and MUMAW V.R.
Intranuclear Inclusion Bodies in Glioma Cells Grown in vitro, abstracted.
J. Neuropath. Exp. Neurol, 1964, 23, 197.

76.- FRUHLING L. et PORTE A.
Contribution de la microscopie électronique à l'étude d'un sarcome plasmocytaire.
Ann. Ana. path. 1958, 3, 538-557.

77.- FRUHLING L., PORTE A. et KEMPF J.
Stockage de glycoprotéines dans la citerne périnucléaire avec formation d'inclusions dans le noyau de cellules plasmocytaires.
C.R. Acad. Sci. (Aug.1) 1960, 251, 794-796.

78.- GAGNON J., COURTOIS A. and DUCHASTEL Y.
Encéphalite subaiguë à inclusions. Ses rapports avec la parencéphalite noduleuse et la leucoencéphalite sclérosante subaiguë.
L'Union méd. Canada 1959, 88, 921.

79.- GAY PRIETO J., RODRIGUEZ PEREZ M., RUBIO HUERTOS M. and JACQUETI G.
On the virus étiology of Keratocanthoma
Acta Dermato vener 1964, 44, 180.

.../...

80.- GRANBOULAN N., TOURNIER P., WICKER R. and BERNHARD W.
An electron microscope study of the development of SV-40 virus.
J. Cell. Biol. 1963, 17, n° 2, 423-441.

81.- GRAY E.G., GUILLERY R.W.
On nuclear structure in the ventral nerve cord of the leech.
Hirudo medicinalis - Z. Zellforsch, mikrosk Anat. 1963, 59
738-745.

82.- GREENFIELD J.G.
Infections diseases of the central nervous system.
In Greenfield's Neuropathology edited by W.Blackwood, W.H.
Mc Menemey. A. Meyer, R.M. Norman and D.S. Russel - London :
Edward Arnold, Ltd. 1963 p.206.

83.- GUENIN H.A.
Observations sur la structure submicroscopique du complexe axial
dans les chromosomes méiotiques chez "Gryllus campestris L et G.
Bimaculatus de Geer (Orthopt. Gryll).
J. Microscopie 1965, 4, 749-757.

84.- HADEK R. and SWIFT H.
A crystalloid inclusion in the Rabbit blastocyst.
J. Biophysic and Biochem Cytol 1960, 8, 836-841.

85.- HADEK R. and SWIFT H.
Nuclear extrusion and intracisternal inclusions in the Rabbit
blastocyst.
J. Cell Biol. 1962, 13, 445-451.

86.- HAGUENAU F.
Le cancer mammaire de la souris et de la femme - Etude comparative
au microscope électronique.
Pathol. Biol. 1959, 7, 989 - 1015.

87.- HAGUENAU F.
Le cancer du sein chez la femme - Etude comparative au microscope
électronique et au microscope optique.
Bull. Cancer 1959, 46, 177-209.

88.- HAMMAR J.A.
in : Arch. für Anat. und Entw. 1897, 1, 1 - ou suppl. p.2.

89.- HAY E.D. and REVEL J.P.
The Fine structure of the DNP component of the nucleus.
J. Cell Biol. 1963, 16, 29-51.

90.- HAYMAYER W.
Pathology of viral inclusion encephalitis : acute and subacute
Psychiat. Neurol. Japon 1959, 61, 443.

91.- HEIDENHAIN M. and WERNER F.
Uber die Epithelien des corpus epididymidis beim Menschen.
Z. Anat. Entwicklings Gesch 1924, 72, 556-608.

.../....

92.- HENRY A.
in : Archives d'anatomie microscopique et de morphologie expérimentales. Paris. 1900, t.1, p.3.

93.- HERNDON R.M.
The fine structure of the purkinje cell.
J. Cell Biol. 1963, 18, 167-180.

94.- HERNDON R.M. and FREEMAN J.M.
The inclusions of subacute inclusion body encephalitis - Paper presented at the meeting of the Amer. Assoc. of Neuropath.
Atlantic city, New Jersey, June 10, 1967.

95.- HERNDON R.M., RUBINSTEIN L.J.
Light and electron microscopy observations on the development of viral particles in the inclusions of Dawson's encephalitis (subacute sclerosing panencephalitis).
Neurology (january 1968, 18 Part 2, 8-18.

96.- HINGLAIS-GUILLAUD N.
L'ultrastructure de l'exocol normal de la femme.
Bull. du Cancer, 1959, 46, 212-252.

97.- HINGLAIS-GUILLAUD N., MORICARD R. et BERNHARD W.
Ultrastructure des cancers pavimenteux invasifs du col utérin chez la femme.
Bull. Cancer, 1961, 48, 283-316.

98.- HOLLMANN K.H.
La cytologie de la glande mammaire au microscope électronique.
Bull. Soc. Roy. Belge Gyn.Obst. 1959, 46, 177-211.

99.- HORSTMANN E.
Elektronenmikroskopie des menschlichen Nebenhodenepithels.
Z.Zellforsch, 1962, 57, 692-718.

100.- HORSTMANN E.
Die Kerneinschlüsse im Nebenhodenepithel des Hundes
Z. Zellforsch 1965, 65, 770-776.

101.- HORSTMANN E., RICHIER R. and ROOSEN-RUNGE E.
Zur Elektronenmikroskopie der Kerneinschlüsse im menschlichen Nebenhodenepithel.
Z. Zellforsch 1966, 69, 69-80.

102.- HUXLEY H.E. and ZUBAY G.
Preferential staining of Nucleic Acid-containing - Structures for Electron Microscopy.
J. Biophys - Biochem. Cytol. 1961, 11, 273-296.

103.- ISHIKAWA H.
Peculiar intranuclear structures in sympathetic ganglion cells of a dog.
Z. Zellforsch 1964, 62, 822-828.

.../...

104.- JACOB J. and SIRLIN J.L.
Electron Microscope Studies on Salivary gland cells - I. The nucleus of "Bradysia mycorum" Frey (Sciaridae)., with special reference to the Nucleolus.
J. Cell Biol. 1963, 17, 153-165.

105.- JOHNSTON H.S.
Nuclear inclusions in the epithelium of the Hens oviduct.
Z. Zellforsch, 1962, 57, 385-389.

106.- JONES, A.L. and FAWCETT D.W.
Hypertrophy of the agranular endoplasmic reticulum in hamster lived induced by phenobarbital (with a review on the functions of this organelle in liver).
J. Histochem. Cytochem 1966, 14, 215-232.

107.- JONES K.W. and ELSDALE T.D.
The effects of Actinomycin D on the ultrastructure of the nucleus of the amphibian embryonic cell.
J. Cell Biol. 1964, 21, 245.

108.- KALIFAT S.R., BOUTEILLE M. et DELARUE J.
Etude ultrastructurale des altérations cellulaires et extra-cellulaires dans le granulome sarcoïdosique.
in "La Sarcoidose" Rapp IVe Conf. intern. 1967, Masson et Cie edit. Paris pp 71-88.

109.- KARASAKI S.
Studies on amphibian yolk - I. the ultrastructure of the yolk platelet
J. Cell Biol. 1963, 18, 135-151.

110.- KARASAKI S.
Intranuclear crystal within the phagocytes of the ovary of Arbacia punctulata.
J. Cell Biol. 1965, 25, 654-660.

111.- KARLSSON V.
Three-Dimensional Studies of Neurons in the Lateral Geniculak Nucleus of the Rat.
1) Organelle Organization in the Perikaryon and Its Proximal Branches
2) Environment of Perikarya and Proximal Parks of theiz Branches.
J. Ultrastruct. Res. 1966, 16 (429-481) - (482-504).

112.- KARNOVSKY M.S.
Simple methods for "staining with lead" at high pH in electron microscopy.
J. biophys - biochem - Cytol 1961, 11, 729-732.

113.- KELLENBERGER SCHWAB E., RYTER A.
L'utilisation d'un copolymère du groupe des polyesters comme matériel d'inclusion en ultramicrotomie (Brèves communications).
Experientia 1956, 12, 421-422.

.../...

114.- KERSTING G.
Die Gewebszüchtung Menschlicher Hirngeschwülste.
Springer - Verlag, Berlin, 1961.

115.- KEVORKIAN J. and W. WESSEL.
So-called "nuclear pellets" (Kernkugeln) of pineocytes.
Arch. Path. 1959, 68, 513-524.

116.- KIMBALL R.F.
The structure of the macronucleus of Paramecium Aurelia
Proc. Nat. Acad. Sc. 1953, 39, p 345-347.

117.- KLEINFELD R., GREIDER M.H. and FRAJOLA W.J.
Electron microscopy of intranuclear inclusions found in human and rat liver parenchymal cells.
J. Biophys Biochem Cytol. Suppl. 1956, 2, 435-438.

118.- KJELLEN L., LAGERMALM G., SVEDMYR A. and THORSON K.C.
Crystalline - like patterns in the nuclei of cells infected with animal virus.
Nature (Lond) 1955, 175, 505-506.

119.- KRISHAN A. and BUCK, R.C.
Structure of the mitotic spindle in L strain fibroblasts.
J. Cell Biol. 1965, 24, 433.

120.- KRISHAN A., UZMAN B.G. and HEDLEY-WHYTE E.T.
Nuclear Bodies : A component of Cell Nuclei in Hamster Tissues and Human Tumors.
J. Ultrastruct. Res. 1967, 19, 563-572.

121.- LAFONTAINE J.G.
"A particulate component Found in Nucleoli of" "Allium cepa" and "Vicia faba".
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1958, 4, 229.

122.- LAFONTAINE J.G.
Structure and mode of formation of the nucleolus in meristematic cells of Vicia faba and Allium cepa.
J. Biophys. Biochem. Cytol. 1958, 4, 777-784.

123.- LAFONTAINE J.G.
A light and Electron Microscope Study of small, spherical nuclear Bodies in Meristematic cells of.
Allium Cepa, vicia Faba, and Raphanus satious.
J. Cell Biol. 1965, 26, 1-17.

124.- LAFONTAINE J.G. and CHOUINARD L.A.
A correlated light and electron microscope study of the nucleolar material during mitosis in "Vicia faba".
J. Cell Biol. 1963, 17, 167-201.

.../...

125.- LAPHAM L.W.
Subdivision of glioblastoma multiforme on a cytological and cytochemical basis.
J. Neuropath. Exp. Neurol, 1959, 18, 244-262.

126.- LATTA H. and MAUNSBACH A.B.
Relations of the Centrolobular Region of the Glomerulus to the Juxtaglomerular Apparatus.
J. Ultrastruct. Res. 1962, 6, 526-578.

127.- LATTA H. and MAUNSBACH A.B.
The Juxtaglomerular Apparatus as Studied Electron Microscopically.
J. Ultrastruct. Res. 1962, 6, 547-561.

128.- LAZARUS S.S., VETHAMANY V.G., SHAPIRO S.H., AMSTERDAM D.
Histochemistry and Fine structure of 4-Nitroquinoline - N-Oxide - induced Nuclear Inclusions.
Cancer Research 1966, 26 Part 1, 2229-2238.

129.- LEDBETTER M.C. and PORTER K.R.
A "microtubule" in plant cell fine structure
J. Cell Biol. 1963, 19, 239-250.

130.- LE DUC E.H. et WILSON J.W.
An electron microscope study of intranuclear inclusions in mouse liver and hepatoma.
J. Biophys. Biochem. Cytol., 1959, 6, 427-430.

131.- LE DUC E.H. and WILSON J.W.
A Histochemical Study of intranuclear inclusions in Mouse Liver and Hepatoma.
J. Histochem. 1959, 7, 8-16.

132.- LEMAIRE R.
Contribution à l'étude histochimique des inclusions nucléaires dans l'épididyme du chien.
Soc. Biol. 1960, 154, 460-463.

133.- LEMAIRE R.
Recherches morphologiques, cytochimiques et expérimentales sur les inclusions nucléaires dans l'épididyme du chien.
Arch. Biol. (Liège) 1963, 74, 341-375.

134.- LENDRUM A.C.
The phloxin-tartrazine method as a general histological stain and for the demonstration of inclusion bodies.
J. Path. Bact. 1947, 59, 399.

135.- LEPLUS R., DEBRAY J., PINET J. et BERNHARD W.
Lésions nucléaires décelées au microscope électronique dans des cellules de "Lymphomes malins" chez l'homme.
Acad. Sci. 1961, 253, 2788.

.../...

136.- LINDENBERG R., RUBINSTEIN L.J., HERMAN M.M. and HAYDON G.B.
A light and Electron Microscopy Studi of an Unusual Widespread Nuclear Inclusion Body Disease - A Possible Residuum of an Old Herpesvirus Infection 54.
Acta Neuropathologica 1968 volume 10 number 1.

137.- LISON L.
Histochimie et Cytochimie animales
1953, Gauthier-Villars ed. Paris p.607.

138.- LUFT J.H.
Improvements in epoxy resin embedding methods.
J. Biophys. et Biochem Cytol. 1961, 9, 409-414.

139.- LUMSDEN, C.E.
Tissue Culture in Relation to Tumours of the Nervous System in : Pathology of Tumours of the Nervous System. Russell D.S., and Rubinstein L.J. (eds). Edward Arnold, Ltd. London, 1963, 281-334.

140.- A new intranuclear Inclusion Body in the Frog Renal Adenocarcinoma.
J. of. Morph. 1966, 118, 581-588.

141.- MAC DONALD, J.D.
in : Anat. Rec. 1950, 106, 327.

142.- MAGALHAES M.M.
Intranuclear Bodies in cells of rabbit and rat retina.
Experimental Cell Research, 1967, 47, 628-632.

143.- MAILLET P.L. et FOLLIOT R.
Sur les ultrastructures chromosomiques de la méiose chez "Philaemus spumarius L." mâle (Homoptère cercopidae).
Ac. Sc. 1965, 260, 3486.

144.- MALDONADO J.E., BROWN A.L., BAYRD E.D. and PEASE G.L.
Cytoplasmic and intranuclear electron-dense bodies in the Myeloma Cell.
Arch. Path. 1966 - 81, 484-500.

145.- MANN G.
"Histological changes induced in sympathetic, motor, and sensory nerve cells by functional activity" (Preliminary note).
J. Anat. 1895 , 29, 100-107,

146.- MANTON I.
Preliminary observations on Spindle fibres at mitosis and meiosis in Equisetum.
J. Roy. Micr. Soc. 1964, 83, 471.

147.- MAYER F.
Elektronenmikroskopische untersuchung tubulärer strukturen in den Kernen der Blattzellen von Selaginella Martensii.
Planta (Berl.) 1966, 71, 15-19.

.../...

148.- MEYER G.F.
Die Funktionsstrukturen des Y-chromosoms in den Spermatocytenkernen von Drosophila Ibydei, D. Neohydei, D. Repleta und einigen anderen Drosophila-Arten.
Chromosoma 1963, 14, 207-255.

149.- MOLLENHAUER H.H.
Plastic Embedding Mixtures For use in Electron Microscopy
Stain Technol 1964, 39, 111-114.

150.- MOSES M.J.
Chromosomal Structures in Crayfish Spermatocytes
J. Biophys Biochem Cytol 1956, 2, 215-217.

151.- MOSES M.J. and COLEMAN J.R.
Structural patterns and the functional organization of chromosomes - The role of chromosomes in Development.
Academic Press, (M. LOCKE, ed.) N.Y. pp 11-49.

152.- MOTTAZ J.H. and ZELICKSON A.S.
Electron microscope observations of Kaposi's sarcoma
Acta derm. venereol 1966, 46, 195-200.

153.- NASEMANN T.
Elektronenoptische Beobachtungen an einem Akanthom mit sicherer Virusätiologie in analogie zu den befunden am Keratoakanthom.
Hautarzt 1965, 16, 156.

154.- NEBEL B.R. and COULON E.M.
The fine structure of chromosomes in pigeon spermatocytes
Chromosoma 1962, 13, 272-291.

155.- NECAS O.
The structure of the nuclei of growing naked yeast protoplasts.
Folia Biol. Prague, 1960, 6, 233.

156.- NICANDER J.
Fine structure and cytochemistry of nuclear inclusions in the dog epididymis.
Exptl. Cell Res. 1964, 34, 533-541.

157.- NICOLAU S. and KOPCIOWSKA L.
Sur les manifestations d'un ultravirus "Saprophyte" dans l'organisme du chien.
Ann. Inst. Pasteur, 1936, 57, 244-253.

158.- ORTMANN R.
Histochemische untersuchungen an menschlicher Placenta mit besonderer Berücksichtigung der Kernkugeln (Kerneinschlüsse) und der Plasmalipoideinschlüsse.
Z. Anat. Entwickl. Gesch 1955, 119, 28-54.

.../...

159.- ORTMANN R.
Histochemische Untersuchungen an den KerneinschlussKörpern der ganglien Zellen im Nucleus praeopticus des Karpfens (Cyprimus carpio (Linné).
Z. Anat. Entwickl - Gesch 1956, 119, 485-499.

160.- PAPPAS G.D. and BRANDT Ph. W
Helical structures in the nuclei of free-living amebas - 4. Intern. Kongr. Elektronenmikroskopie Berlin 1958. Verh Bd. II.
Berlin - Göttingen - Heidelberg : Springer 1960.

161.- PARASKEVAS F., HEREMANS J. and WALDENSTRÖM J.
Cytology and Electronphoretic Pattern in γ 1A (β 2A) Myeloma.
Acta. Med. Scand. 1961, 170, 575-589.

162.- PEARSE A.G.E.
The Nature of Russel Bodies and Kurloff Bodies :
Observations on the Cytochemistry of Plasma Cells and Reticulum Cells.
J. Clin. Path. 1949, 2, 81-90.

163.- PERIER O., THIRY L., VANDERHAEGHEN J.J. and PELC S.
Attempts at experimental transmission and electron microscopic observations in subacute sclerosing panencephalitis.
Neurology january 1968, 18, part 2, 138-143.

164.- PERIER O. and VANDERHAEGHEN J.J.
Indications étiologiques apportées par la microscopie électronique dans certaines encéphalites humaines.
Rev. Neurol. 1966, 115, 250.

165.- PERIER O., VANDERHAEGHEN J.J. and PELC S.
Subacute sclerosing leuco-encephalitis - Electron microscopic findings in two cases with inclusion bodies.
Acta neuro path. 1967, 8, 362.

166.- PHILLIPS D.M.
An ordered filamentous component in "Sciara" (Diptera) salivary gland cell nuclei.
J. Cell Biol. 1965, 26, 677.

167.- POCHON-MASSON J.
Structure des noyaux dans les cellules salivaires de la larve d'abeille (Insecte Hymenoptère).
Comptes rendus Ac. Sc. 1960 251 p. 3070-3072.

168.- POLLI E., LANZAVECCHIA G., and BOSISIO M.
Sur la présence d'inclusions nucléaires dans les plasmocytes :
Etude au microscope électronique des plasmocytes dans un cas de β 2A) Myélome,
Nouv. Rev. Franç. Hémat. (Sept-Oct) 1963, 3, 539-552.

169.- PORTER K.R.
Problems in the study of nuclear fine structure
Internat. Kongr. Elektronenmikroskopie, 4 th, Berlin, 1958, 1960 2, 186.

.../...

170.- RAMON Y., CAJAL S.
Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres.
vol. 1 p. 200 C.S.I.C. Madrid 1952.

171.- REYNOLDS E.S.
the use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy.
J. Cell Biol. 1963, 17, 208-212.

172.- REYNOLDS R.C., MONTGOMERY P. O'B and KARNEY D.H.
Nucleolar "Caps" - a morphologic entity produced by the carcinogen 4-Nitroquinoline N-Oxide -
Cancer Res. 1963, 23, 535-538.

173.- REWCASTLE N.B.
Discussion to Tellez-Nagel, I. et al.
J. Neuropath. exp. Neurol. 1967, 26, 122.

174.- RICHTER W.R., STEIN R.J., RDZOK E.J., MOISE S.M., MARSHALL B., BISHOFF M.B.
Ultrastructural studies of intranuclear crystalline inclusions in the liver of the dog.
Amer. J. Path. 1965, 47, 587-99.

175.- RINEHART J.F. and ABUL-HAJ S.K.
An improved method for histologic demonstration of acid mucopolysaccharides in tissues.
Arch. Path. Chicago 1951, t. 52, 189-194.

176.- RIS H.
Die Feinstruktur des Kerns während der Spermatogenese
Chemie der Genetik 9.Coll. Ges. für Physiol. Chemie 1959.
Berlin - Göttingen - Heidelberg - Springer 1959.

177.- RIS H.
Interpretation of ultrastructure in the cell nucleus.
The interpretation of ultrastructure.
Academic Press (R.J.C. Harris ed.) N.Y. pp. 69-87.

178.- ROBERTSON D.M.
Electron microscopic studies of intranuclear inclusions in meningiomas.
Amer. J. Path., 1964, 45, 835-848.

179.- ROBERTSON D.M. and MACLEAN J.D.
Nuclear inclusions in malignant gliomas
Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 1965, 13, 287 - 296.

180.- ROBINOW C.F. and MARAK J.
A. Fiber apparatus in the nucleus of the yeast cell.
Reprinted from the journal of Cell Biology, 1966, vol. 29 n° 1 pp. 129-151.

181.- ROTH L.E., and DANIELS E.W.
Electron microscopic studies of mitosis in amebae.
J. Cell Biol. 1962, 12, 57-78.

.../...

182.- ROTH L.E. and SHIGENAKA Y.
The structure and formation of cilia and filaments in rumen protozoa.
J. Cell Biol. 1964, 20, 249.

183.- RUDZINSKA M.A.
Further observations on the fine structure of the macronucleus in "Tokophrya infusionem".
J. Biophys. biochim. Cyt. 1956, 2, 425.

184.- RUEBNER B.H., MIYAI K., SLUSSER R.J., WEDEMEYER P. and MEDEARIS, D.N.
Mouse Cytomegalovirus infection.
An Electron Microscopic Study of Hepatic Parenchymall Cells.
Am. J. Path 1964, 44, 799-821.

185.- RUSSEL D.S.
The occurence and distribution of intranuclear "inclusion bodies" in gliomas.
J. Path. Bact. 1932, 35, 625-634.

186.- RUSSEL D.S., KRAYENBÜHL H. and CAIRNS H.
The wet film technique in the histological diagnosis of intracranial tumors ; a rapid method.
J. Path. Bact., 1937, 45, 501-505.

187.- SANKARANARAYANAN and B.B. HYDE
Ultrastructural Studies of a Nuclear Body in Peas with Characteristics of Both Chromatin and Nucleoli.
J. Ultrastruct. Res. 1965, 12, 748-761.

188.- SCHILLER E.
Kerneinschlüsse und Amitose
Z. Zellforsch. 1949, 34, 356-361.

189.- SERBER B.J.
Large nuclear Inclusions in Pitiutary Gland Basophils of the golden Hamster.
Anat. Rec. 1961, 139, 345-355.

190.- SHAW C.M., BUCHAN G.C. and CARLSON C.B.
Myxovirus as a possible etiologic agent in subacute inclusion - body encephalitis.
New Engl. J. Med. 1967, 277, 511.

191.- SIEGEL B.V. and BOSTICK, W.L.
The identification and morphology of the Hodgkin's disease Sternberg - Reed cell by electron microscopy.
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 1959, 3, 64.

192.- SIMARD R.
Specific nuclear and nucleolar ultrastructural lesions induced by Proflavin and similary acting antimetabolites in Tissue culture.
Cancer Rev. 1966, 26, 2316-2328.

.../...

193.- SLAUTTERBACK D.B.
Cytoplasmic microtubules - I. Hydra
J. Cell Biol. 1963, 18, 367-388.

194.- SMITH U., SMITH D.S.
A microtubular complex in the epidermal nucleus of an insect, Carausius Morosus.
J. Cell Biol., 1965, 26, 961-967.

195.- SOTELO J.R. and TRUJILLO-CENOZ O.
Electron microscope study on spermatogenesis.
Chromosome morphogenesis at the onset of meiosis (cyte 1) and nuclear structure of early and late spermatids.
Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. 1960, 51, 243-277.

196.- SOTELO J.R. and WETTSTEIN R.
Electron microscope study on meiosis.
The sex chromosome in spermatocytes, spermatids and oocytes of grillus argentinus
Chromosoma 1964, 15, 389-415.

197.- SOTELO J.R. and WETTSTEIN R.
Fine structure of meiotic chromosomes of "Gryllus argentimus"
Experientia 1964, 20, 610-612.

198.- STEIN A.A., and EISINGER G.
Observations on Primary Brain Tumours With Fluorescent Microscopy.
J. Neuropath. Exp. Neurol 1963, 22, 170-174.

199.- STERBA G.
Sur cerebrospinalen Neurokrinie der Wirbeltiere
Zool - Anz - Suppl. 1966, 29, 393-440.

200.- STEVENS B.J.
The fine structure of the nucleolus during mitosis in the grass hopper neuroblast cell.
J. Cell Biol. 1965, 24, 349.

201.- STOCKINGER L.
Elektronenoptische Darstellung einer Makroglobulin - retention in Plasmazellen des Menschlichen Knochenmarks.
J. Cell Biol. 1962, 15, 131-136.

202.- STUART J.R. and FOGH J.
Micromorphology of F.L. cells infected with polio and doxsackie virus.
Virology 1961, 13, 177.

203.- SWANBECK G., and THYRESSON N.
Electron microscopy of intranuclear particles in lichen ruber planus.
Acta Dermato vener 1964 - 44 - 105.

204.- SWEET B.H. and HILLEMAN M.R.
The vacuolating virus S.V. 40
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1960, 105, 420.

.../...

205.- SWIFT H.
Studies on nuclear fine structure
Brookhaven Symp. Biol. 1959, 12, 134.

206.- SWIFT H.
Nucleid acids and cell morphology in dipteran salivary glands, in the Molecular Control of Cellular Activity (J.M. Allen, editor),
New-York, Mc. Graw-Hill Book company, Inc. 1962-73.

207.- SWIFT H.
in : Harris R.J.C. (ed.) - The interpretation of Ultrastructure p.213
Academic Press NEW-YORK 1962.

208.- SWIFT H.
Cytochemical studies on nuclear fine structure.
Exp. Cell Research, Suppl. 1963, 9, 54.

209.- SYLVERMANN L. and GLICK D.
Studies in histochemistry LXXXV - Histochemical demonstration of protein with bromsulfalein.
J. Histochem. Cytochem. 1966, 14, 425.

210.- TAKAKI F., SUZUKI T., YASUDA H., TAGUCHI S., DOHI J. and SASAO M.
An electron microscopic study on molluscum contagiosum.
J. Tokyo Jikeikai School Med. 1957, 4, 60.

211.- TANS J. and WYERS H.
Inclusion body encephalitis
Folia psychiat. neurol. neurochir. Neerland 1955, 59, 438.

212.- TAWARA J.
Fine structure of filaments in dog Kidney cell cultures infected with measles virus.
Virology 1965, 25, 322-323.

213.- TELLEZ-NAGEL I and HARTER D.H.
Subacute sclerosing leukoencephalitis : Ultrastructure of intranuclear and intracytoplasmic inclusions.
Science 1966, 154, 899.

214.- THE (G-De)
Cytoplasmic microtubules in different animal cells.
J. Cell Biol. 1964, 23, 265.

215.- THE (G.De), RIVIERE M. et BERNHARD W.
Examen au microscope électronique de la tumeur VX2 du lapin domestique dérivée du papillome de Shope.
Bull. Ass. Franc. Cancer, 1960, 47, 569-584.

216.- THIERY J.P.
Etude sur le plasmocyte en contraste de phase et en microscopie électronique III Plasmocytes à corps de Russel et à cristaux.
Rev. Hemat. 1958, 13, 61-78.

.../...

217.- THOMPSON S.W., COOK J.E. and HOEY H.
Histochemical studies of acidophilic, crystalline intranuclear inclusions in the liver and Kidney of dogs.
Amer. J. Path. 1959, 35, 607-623.

218.- THOMPSON S.W., WIEGAND R.G., THOMASSEN R.W., HARRISON M. and TURBYFILL C.L.
The protein nature of acidophilic crystalline intranuclear inclusions in the liver and Kidney of dogs.
Amer. J. Path. 1959, 35, 1105-1115.

219.- TOTOVIC V.
Elektronenmikroskopische Befunde in der Niere bei chronischer Bleivergiftung.
Verh - dtsch. Ges. Path. 1964, 48, 193-197.

220.- TOURNIER P., CATHALA F. et BERNHARD W.
Ultrastructure et développement intracellulaire du virus de la varicelle observé au microscope électronique.
Presse Médicale 1957, 52.

221.- ULRICH J. and KIDD M.
Subacute inclusion body encephalitis - A histological and electron microscopical study.
Acta Neuropathol. 1966, 6, 359.

222.- VENABLE J.H. and COGGESHALL R.
A simplified lead Citrate Stain for use in electron microscopy.
J. Cell Biol. 1965, 25, 407-408.

223.- VIVIER E.
Présence de microtubules intranucléaires chez Metchnikovella Hovassei Vivier.
J. Microscop 1965, 4, 559-563.

224.- VIVIER E. et ANDRE J.
Existence d'inclusions d'ultrastructure fibrillaire dans le macronucleus de certaines souches de "Paramecium candatum Ehr".
C.R. Ac. Sc. 1961, 252, 1848-1850.

225.- WATSON M.L.
Observations on a granule associated with chromatin in the nuclei of cells of Rat and Mouse.
J. Cell Biol. 1962, 13, 162-167.

226.- WEATHERFORD, H.L. and TRIMBLE H.C.
A further morphological and biochemical study on the intranuclear crystals in the hepatic cells of the dog - the pure breed and hybrid Dalmation.
Anat. Rec. 1940, 77, 487-507.

227.- WEBER A.F. and FROMMES, S.P.
Nuclear Bodies : Their Prevalence, Location and ultrastructure in the Calf.
Science 1963, 141, 912-913.

.../...

228.- WEBER A.F., WHIPP S.C., and USENIK E.A.
Studies of the occurence ultrastructure, and physiological significance of the nuclear body in the ox (Abstract).
J. Cell Biol., 1963, 19, 73 A.

229.- WEBER A.F., WHIPP S., USENIK E., and FROMMES S.P.
Structural changes in the nuclear body in the adrenal zona fasciculata of the calf following the administration of ACTH.
J. Ultrastruct. Res. 1964, 11, 564-576.

230.- WEISS J. and LANSING A.I.
Age changes in the fine structure of anterior pituitary of the mouse
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1953, 82, 460-466.

231.- WESSEL W.
Elektronenmikroskopische untersuchungen von intranucleären EinschlussKörpern Virchows.
Arch. Pathol. Anat. Physiol Klin. Med. 1958, 331, 314-328.

232.- WILSON G.B.
Glioblastoma multiforme : present status
Arch. Neurol, 1964, 5, 562, 568.

233.- WINIWARTER H. de
in : C.R. soc. Biol. 1924, T.91, p. 1440.

234.- WOLF A. and ORTON S.T.
Intranuclear inclusions in brain tumors
Bull. Neurol. Inst. New-York 1933, 3, 113-123.

235.- YASUZUMI G., NAKAI Y., TSUBO I., YASUDA M. and SUGIOKA T.
The Fine Structure of Nuclei as revealed by electron microscopy. IV. the intranuclear inclusion formation in Leydig cells of aging human testes.
Experimental cell Research 1967, 45, 261-276.

236.- YASUZUMI G., SAWADA T., SUGIHARA R., KIRIYAMA M. et SUGIOKA M.
Electron Microscope researches on the ultrastructure of nucleoli in animal tissues.
Zeitsch. für Zellforsch, 1958, 48, 10-23.

237.- ZELICKSON A.
Virus like particles demonstrated in Keratocanthomas by electron microscopy.
Acta Dermato vener-1962-42,23.

238.- ZELICKSON A.S. and Lynch F.W.
Electron Microscopy of Virus-Like Particles in a Keratoancanthoma.
J. of. Invest. Derm. 1961, 37,79.

239.- ZUCKER - FRANKLIN, D. DAVIDSON M., THOMAS L.
The interaction of mycoplasmas with mammalian cells.
II - Monocytes and lymphocytes
J. exp. Med. 1966, 124, 533-542.

.../...

240.- ZU RHEIN G.M. et SHI-MING-CHOU
Particles ressembling papova viruses in human cerebral demyelinating disease.
Science, 1965, 148, 3676.

241.- ZU RHEIN G.M. and SHI-MING-CHOU
Subacute sclerosing panencephalitis ultrastructural study of a brain biopsy
Neurology january 1968, 18, Part. 2, 146-158.